

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. Gustav Kuschinsky

Über die Abhängigkeit der Wirkung
von Adrenalin, Noradrenalin, Nethalid, MHIP und Chinidin
von der extracellulären Calciumkonzentration

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Klaus Jork
aus Dresden

Mainz 1966

Das Buch ist Eigentum der Universitätsbibliothek
Leiden und darf nicht aus der Bibliothek entnommen werden

Über die Abhängigkeit der Bewegung
von der Beschleunigung, Beschleunigung, Beschleunigung, Beschleunigung
von der Beschleunigung, Beschleunigung, Beschleunigung, Beschleunigung



Immunisierungs-
von der Beschleunigung der Beschleunigung der Beschleunigung der Beschleunigung
der Beschleunigung der Beschleunigung der Beschleunigung der Beschleunigung

Verfasser:
Leiden
Leiden

Leiden 1900

Dekan: Professor Dr. J. Borneff
Referent: Privatdozent Dr. H. Reuter
Korreferent: Professor Dr. G. Kuschinsky
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 1966

Meiner lieben Frau gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einführung	1
Methodik	7
Ergebnisse	9
a) Kontraktionskraft bei variiertem $[Ca]_e$	9
b) Zunahme der Kontraktionskraft durch Adrenalin.	10
c) Zunahme der Kontraktionskraft durch Noradrenalin.	12
d) Abnahme der Kontraktionskraft durch MHIP	14
e) Abnahme der Kontraktionskraft durch Nethalid	14
f) Wirkung von Chinidin auf die Kontraktionskraft	16
g) Änderung der Kontraktionsamplitude nach Noradrenalin durch Nethalid, MHIP und Chinidin	18
1. Noradrenalin $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ - Nethalid $2 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$	22
2. Noradrenalin $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ - MHIP $5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$	22
3. Noradrenalin $1 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ - Chinidin $2 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$	24
h) Kontraktionsamplitude bei längerer Versuchsdauer.	25
Diskussion	25
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis.	35

Seit RINGER 1883 erstmals die Calciumabhängigkeit der Muskelkontraktion beschrieben hatte und LISSAK 1938 diskutierte, daß Calcium am Froschherzen die positiv inotrop wirkende Substanz Sympathin freisetzt, stand vor allem in den letzten Jahren dieses Kation häufig im Mittelpunkt ausgedehnter experimenteller Untersuchungen. LÜTTGAU und NIEDERGERKE 1958, ANTONI, ENGSTFELD und FLECKENSTEIN 1960 sowie WAUGH 1962 konnten ebenso wie andere Autoren bestätigen, daß nach völligem Calciumentzug die mechanische Aktivität isolierter Herzpräparate erlischt, ohne daß anfangs stärkere Veränderungen des Aktionspotentials auftreten. Auf Calciumzusatz und nach Hinzufügen von Adrenalin und Noradrenalin zu calciumfreier Lösung stellt sich die mechanische Aktivität wieder ein (auch WEIDMANN 1955, EDMAN und GRIEVE 1963). HUKOVICZ und MUSCHOLL 1962 fanden an isolierten Kaninchenherzen bei Herabsetzung der Calciumkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit auf ein Viertel der Norm ein Absinken der Kontraktionsamplitude um 47 %. Adrenalin, Noradrenalin und Calcium erhöhen in lebenden Organen, wie BELFORD und FEINLEIB 1959 und 1962, ELLIS 1959, KAYE und MOMMAERTS 1960, KUKOVETZ, HAUGAARD, HESS und SHANFELD 1960 beschrieben, die Glykogenolyse. SUTHERLAND und RALL 1960 faßten bezugnehmend auf frühere Befunde und eigene Untersuchungen die diesem Prozeß vorangehenden Reaktionen zusammen. Katecholamine führen, ebenso wie Calcium - das wahrscheinlich an der sympathischen Nervenendigung auch als Vermittlersubstanz für die Hormonfreisetzung entscheidend beteiligt ist (HUKOVICZ und MUSCHOLL 1962, SCHÜMANN und PHILIPPU 1963) - Adenosintriphosphat mit Hilfe einer Zyklastase in zyklisches Adenosin-3',5'-Monophosphat über, das mit Unterstützung einer Kinase und ATP inaktive Phosphorylase in die aktive Form überführt. Diese bewirkt dann den Abbau von Glykogen und seine Überführung in Glucose-1-phosphat, das in Glu-

cose-6-phosphat transformiert wird. Damit sollten Calcium und Adrenalin am Beginn der Auslösung eines energieliefernden Prozesses stehen, dessen Auswirkung unter anderem in anschaulicher Weise bei Messung der inotropen Beeinflussung isometrischer Kontraktionen am elektrisch gereizten Vorhofpräparat des Herzens deutlich wird. Wie REUTER jedoch 1965 in Übereinstimmung mit anderen Autoren anführt, ist die durch Adrenalin gesteigerte Glykogenolyse wahrscheinlich nur Folge der vermehrten mechanischen Leistung und Ausdruck einer relativen Hypoxie (auch WILLIAMSON 1964, LEE und YU 1964). - Hinsichtlich der Frage des gesteigerten Sauerstoffverbrauches nach Adrenalin- und Noradrenalin-Gaben im lebenden Gewebe zeichneten sich in den letzten Jahren häufiger Befunde ab, die eine gleichgroße Zunahme durch beide Substanzen belegen. So beschreiben FAWAZ und TUTUNJI 1960 im Gegensatz zu GOLLWITZER-MEIER und WITZLEB 1952 einen mindestens gleichstarken Anstieg des Sauerstoffverbrauches durch Adrenalin und Noradrenalin am Herz-Lungen-Präparat des Hundes. Auch WILLIAMSON 1964 betrachtete diese beiden Katecholamine als gleichwertig in ihrer Eigenschaft, den oxydativen Stoffwechsel als Folge der Verstärkung der mechanischen Aktivität zu erhöhen. Einen etwas größeren, aber nicht signifikanten Unterschied im Sauerstoffverbrauch des Katzenpapillarmuskels beschrieben LEE und YU 1964 bei einem Vergleich von Noradrenalin und Adrenalin.

Wie schon eingangs angedeutet wurde, spielt Calcium eine bedeutende Rolle als Vermittlersubstanz elektromechanischer Vorgänge zwischen erregbaren Membranen und kontraktilen Strukturen höherer und niederer Lebewesen. MARSH 1951 und BENDALL 1953 beschrieben erstmals einen Erschlaffungsfaktor in der Skelettmuskulatur, der Calcium speichern kann und damit die vorher stark erhöhte, für die Kontraktion notwendige Adenosintriphosphat-Spaltung wieder auf den Normbereich absinken ließ

(NAGAI, HASSELBACH und MAKINOSE 1960, PORTZEHL, ZAORALEK und GRIEDER 1965). Nach Arbeiten von EBASHI 1960 und 1961, BRECHT und PAUSCHINGER 1961, HASSELBACH und MAKINOSE 1961, BERNE 1962, EBASHI und LIPMANN 1962, HASSELBACH 1962, MAKINOSE und HASSELBACH 1963, WEBER, HERZ und REISS 1963, LORAND, SCHUEL, DEMOVSKY und MEISLER 1965, NAGAI, TAKAHASHI und TAKANJI 1965 ist der Erschlaffungsfaktor in der mikrosomalen Zellfraktion der Skelet- und auch der Herzmuskulatur (HASSELBACH 1962) zu finden und fehlt wahrscheinlich an der glatten Muskulatur (HASSELBACH 1963). Andererseits enthalten Zellstrukturen, die ebenso wie der Erschlaffungsfaktor im sarkoplasmatischen Retikulum zu finden sind, Bestandteile, die bei Reizung Calciumfreisetzen und die Muskelkontraktion auszulösen vermögen (ANDERSSON-CEDERGREN und MUSCATELLO 1963, HASSELBACH 1963). Am Herzen dagegen scheinen, wie REUTER 1965 formulierte, die für die Kontraktion benötigten Calciumionen zum größten Teil von der Zelloberfläche her einzuströmen. Ähnliche Vorstellungen entwickelte NIEDERGERKE 1963. Für die kontraktionsaktivierende Fähigkeit von Calcium sind, wie HASSELBACH und MAKINOSE 1963 zeigten, "aktive" Konzentrationen von wesentlich über 3×10^{-8} M in der Zelle notwendig, die dann nur ca. 10 % des gesamten löslichen Calcium darstellen, da ungefähr 90 % komplex gebunden sind. Die Vesikel des Erschlaffungsfaktors "pumpen" die Calciumkonzentration der Außenlösung auf ungefähr 10^{-6} bis 10^{-7} M herab. PORTZEHL, CALDWELL und RÜEGG 1963 und 1964 beobachteten am Krabbenmuskel eine Kontraktion bei einer Calciumkonzentration von $\geq 5 \times 10^{-7}$ M im Faserinneren. WEBER, HERZ und REISS 1963 gaben an, daß der Erschlaffungsfaktor die Konzentration des löslichen und ionisierten Calcium auf $0.1 \mu\text{M}$ bis $0.01 \mu\text{M}$ herabsetzt. Aus Untersuchungen von WEIDMANN 1959 kann geschlossen werden, daß Calcium während der ganzen Erregungsphase von Bedeutung ist. Calcium erhöhte noch bei Injektion nach Beginn des Aktionspotentials die Kontraktion am Schildkrötenherzen.

Adrenalin und Noradrenalin als Überträgersubstanzen bei sympathischer Nervenreizung bewirken an verschiedenen Organen unterschiedliche Reaktionen. Dies veranlaßte AHLQUIST 1948 zur Aufstellung einer Rezeptorentheorie für die Katecholamine und die Einteilung in α - und β -Rezeptoren. Auch andere Autoren (z.B. FURCHGOTT 1959) stimmten dieser Klassifizierung zu. Die Berechtigung einer solchen Trennung der Wirkungen ergaben Versuche mit Substanzen, die nur einen Rezeptor hemmen, die Wirkung der Katecholamine auf den anderen aber unbeeinflußt lassen (AHLQUIST und LEVY 1959, LEVY und AHLQUIST 1960). Im Jahre 1958 veröffentlichten POWELL und SLATER sowie MORAN und PERKINS Versuchsergebnisse über Dichlorisoproterenol, das die positiv inotrope Wirkung von Katecholaminen am Herzen verhinderte. Diese Wirkung wird auf die Reaktion der Substanz mit den β -Rezeptoren zurückgeführt. BLACK und STEPHENSON 1962 beschrieben Effekte von Nethalid (Pronethalol, Alderlin, 2-Isopropyl-amino-1-(2-naphthyl)-äthanol-hydrochlorid), die auf einen gleichen Wirkungsmechanismus wie Dichlorisoproterenol (DCI) schließen ließen. Die Substanz erwies sich außerdem stärker antiarrhythmisch wirksam als Chinidin (SEKIYA und VAUGHAN WILLIAMS 1965). Sie verhinderte, wie HARRISON und CHIDSEY 1963 beschrieben, die Wirkung der Nn. accelerantes am Herzen, ohne die Freisetzung von Noradrenalin zu hemmen. Über die Herabsetzung der positiv inotropen Katecholaminwirkung durch Nethalid wurde auch von HARDMAN, BARBORIAK und MEESTER 1963 sowie von KAKO, KRAYENBUHL, LÜTHY und HEGGLIN 1964 berichtet. Neben ähnlichen Befunden am Herz-Lungen-Präparat des Hundes schilderten DOUTHEIL, SCHMIDT und KRAMER 1964 die stark negativ inotrope Eigenwirkung dieser Substanz in hohen Dosen, die auch nach Reserpinvorbehandlung der Tiere erhalten blieb. Gleichzeitig fanden sich in geringen Dosen, wie schon von DCI (FURCHGOTT 1959) beschrieben war, sympathomimetische Eigenwirkungen, die auch KOCH-WESER 1964 bestätigen konnte. Gut miteinander vereinbar waren Befunde, die zeigten, daß Nethalid die Aufnahme von Noradrenalin in das Herz hemmt (LINDMAR

und MUSCHOLL 1964), die Steigerung der Phosphorylase-aktivität durch Noradrenalin unterbindet (KUKOVETZ und PÖCH 1965) und der Sauerstoffverbrauch perfundierter Herzabschnitte nach Nethalid unter Kontrollwerte absinkt (DOUTHEIL, TEN BRUGGENCATE und KRAMER 1964).

1-(3-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-amino-propan (MHIP; Kö 592 der Firma Boehringer, Ingelheim), das bereits mehrfach Gegenstand experimenteller Untersuchungen war (KUKOVETZ und PÖCH 1965, RAHN 1965, RAHN und REUTER 1965), ist viermal stärker β -adrenolytisch wirksam als Nethalid und zeigt ebenso wie die beiden zuerst genannten β -Rezeptorenblocker chinidinartige Wirkungen. Bei Ableitung von Aktionspotentialen mit intracellulären Mikroelektroden war eine verlängerte Refraktärzeit und Abnahme der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionspotentials zu beobachten. Die Dosiswirkungskurve der β -adrenolytischen MHIP-Wirkung verlief jedoch deutlich steiler als die der chinidinartigen Effekte (RAHN 1965). Die chinidinartigen Wirkungen sind nach SOMANI und BLUM 1965 nicht immer auf einen spezifisch adrenerg-blockierenden Effekt zurückzuführen, wie beispielsweise für die Verhinderung ventriculärer Tachycardien durch Nethalid bei Überdosierung mit Ouabain - auch von LUCCHESI 1964 sowie MORALES-AGUILERA und VAUGHAN WILLIAMS 1965 beobachtet - angenommen wird. Daß die antiarrhythmische Wirkung von Chinidin vor allem auf einer Veränderung der Membranpermeabilität beruht, der Natrium-Influx während der Depolarisation erschwert und der Kalium-Efflux in der Repolarisationsphase vermindert wird, was eine Verlängerung der effektiven Refraktärperiode und eine Herabsetzung der Reizleitungsgeschwindigkeit zur Folge hat, waren Ergebnisse der Untersuchungen von BENTHE 1956, HOLLAND 1957, HOLLAND und KLEIN 1958, VAUGHAN WILLIAMS 1958, HOEFKE und FÖRSTER 1959, WEST und AMORY 1960, KUSCHINSKY und REUTER 1961, GOODFORD und VAUGHAN WILLIAMS 1962, SZEKERES und VAUGHAN WILLIAMS 1962 sowie PIERPAOLI, PACE und GRISLER 1965.

Bezugnehmend auf Untersuchungen von DANIELLI 1937 wiesen WILBRANDT und KOLLER 1948, aber auch REITER 1961 darauf hin, daß die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichtes zwischen der Zellmembran und dem umgebenden Medium aufzufassen sei. Es gilt die Gleichung $Ca^{++} / Na^{+ 2} = \text{const.}$ (LÜTTGAU und NIEDERGERKE 1958). SCHAECHTELIN 1961 bestätigte auch an der Skelettmuskulatur die Bedeutung dieses Kationenverhältnisses. Seither wurden immer wieder Betrachtungen über den Transportmechanismus der Calciumionen angestellt (z.B. Klaus und Lüllmann 1964). LÜTTGAU und NIEDERGERKE 1957 und 1958 folgerten aus ihren Experimenten, daß Calcium- und Natriumionen an Membranen um eine negativ geladene Substanz konkurrieren. Nachdem schon HUXLEY und KATZ 1949 eine solche Transportsubstanz für Natriumionen ("Carrier") annahmen, die nicht nur für den aktiven Transport sondern vor allem auch den passiven Einwärtsstrom beschleunigen soll (HASSELBACH 1962), beschäftigten sich ISHIKO und SATO 1957, aber besonders HASSELBACH 1962 sowie HASSELBACH und MAKINOSE 1963 mit den Fragen des Calciumtransportes. Sie schilderten Versuchsergebnisse an Vesikeln des sarkoplasmatischen Retikulums und folgerten, daß in Gegenwart von ATP und Magnesium an der Außenseite der Vesikelmembran ein Calcium-Carrier phosphoryliert wird und dadurch ein Calciumion mit einer Affinität bindet, die 500mal größer ist als in nicht phosphoryliertem Zustand und sogar ein zweites mit jedoch nur einer 150mal größeren Affinität. An der Innenseite der Vesikelmembran erfolgt dann die Dephosphorylierung des Carriers, der dadurch seine hohe Affinität zu Calcium verliert und dieses freigibt. Dabei scheint nach Befunden von VOTH und KLAUS 1965 ATP die Bindung von Calcium an die Vesikel- oder Granaproteine von Herzmuskulatur zu erleichtern, ohne daß eine Spaltung dieses Moleküls dafür Voraussetzung wäre. EBASHI et al. 1965 faßten die zur Zeit geltenden Vorstellungen

der elektro-mechanischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion unter Calciumeinfluß zusammen. Da die geschilderten Versuche und Hypothesen Calcium eine zentrale Rolle bei den Vorgängen der Reizung, Kontraktion und Erschlaffung einräumen und andererseits Adrenalin und Noradrenalin ebenso in diese Prozesse eingreifen (DUDEL und TRAUTWEIN 1955, OTSUKA 1958, TRAUTWEIN und SCHMIDT 1960, ENGSTFELD, ANTONI und FLECKENSTEIN 1961, SCHÖBER und REITER 1963, GROSSMANN und FURCHGOTT 1964, REUTER 1965, REITER und SCHÖBER 1965), sollte an isolierter Herzmuskulatur die Abhängigkeit der Wirkung dieser Substanzen sowie von Nethalid, MHIP und Chinidin von der extracellulären Calciumkonzentration untersucht werden.

M E T H O D I K

Die Versuche wurden an linken Herzohren von Meer-schweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 280 bis 330 g durchgeführt. Nach Töten der Tiere durch Nackenschlag und Präparation des Herzens wurde das linke Herzohr in einer abgeänderten Tyrodelösung folgender Zusammensetzung isoliert: NaCl 8.0; KCl 0.4; $MgCl_2$ 0.1; $NaHCO_3$ 1.0; $NaH_2PO_4 \times 2 H_2O$ 0.0648; Glucose 1.0; Aqua dest. ad 1000.0. Die Calciumkonzentration in dieser Badlösung betrug 0.45 mM, 0.9 mM, 1.8 mM, 3.6 mM oder 7.2 mM ($[Ca]_e$ bedeutet extracelluläre Calciumkonzentration). Die Präparation der Vorhöfe erfolgte in einer Tyrodelösung mit einer Calciumkonzentration, die auch für den nachfolgenden Versuch vorgesehen war. Nach Aufhängen der Herzohren zwischen zwei Reizelektroden und Belastung der Präparate mit 750 mg war es möglich, über einen Dehnungsmeßstreifen nach Verstärkung auf einem Direktschreiber die

isometrischen Kontraktionen aufzuzeichnen. Die Reizung der Vorhöfe erfolgte mit Rechteckimpulsen von 1 msec. Dauer bei einer Frequenz von 180/min. Teilweise mußte die Reizdauer bei einer $[Ca]_e$ von 7.2 mM bis auf 1.8 msec. erhöht werden, um - vor allem bei Versuchen mit Adrenalin und Noradrenalin - Arrhythmien zu vermeiden. Die Badflüssigkeiten konnten innerhalb einer Sekunde gewechselt werden, hatten eine Temperatur von $35^{\circ} C$ und wurden laufend auch während der Aufbereitung der Präparate mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchperlt.

Die Vorhöfe äquilibrierten vor Versuchsbeginn und nach Änderung des Calciumgehaltes jeweils 30 Minuten bei elektrischer Reizung. Adrenalin und Noradrenalin ohne die Zugabe anderer Substanzen wurden bei verschiedenen, steigenden Calciumkonzentrationen am gleichen Herzohr getestet und nach der maximalen Wirkung ausgespült. Bei jeder $[Ca]_e$ in Versuchen mit Nethalid (2-Isopropyl-amino-1-(2-naphthyl)-äthanol-hydrochlorid), MHIP (1-(3-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-amino-propan) und Chinidinsulfat fanden neue Vorhöfe Verwendung ebenso wie bei Kombination verschiedener Substanzen, da diese Mittel schlecht ausspülbar waren. Adrenalin und Noradrenalin wurden als Bitartrat verwendet. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die jeweilige Base.

Die Zahl der Beobachtungswerte (n) pro Gruppe lag zwischen 5 und 11. Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde nach LORD errechnet. Die Aussagekraft des Fehlerbereiches des Mittelwertes ($s\bar{x}$) erreicht nach der t-Verteilung 95 %, wenn entsprechende Vielfache von $s\bar{x}$ verwendet werden. Es gilt für

n = 5	2.78 $s\bar{x}$	n = 9	2.31 $s\bar{x}$
n = 6	2.57 $s\bar{x}$	n = 10	2.26 $s\bar{x}$
n = 7	2.45 $s\bar{x}$	n = 11	2.23 $s\bar{x}$
n = 8	2.37 $s\bar{x}$		

Fanden sich bei halblogarithmischer Auftragung der Versuchsergebnisse lineare Verhältnisse, so wurde die Regressionslinie mit ihrer Vertrauensgrenze errechnet. Zur Prüfung der Signifikanz bei Testung der einzelnen Pharmaka in verschiedenen Konzentrationen und während unterschiedlich langer Versuchsdauer fand die doppelte Varianzanalyse Anwendung. Aus der Restvarianz ließen sich im "studentized range - Test" ($R = q_{1v} \cdot s$) die Behandlungen gegenüber den Kontrollen bestimmen. Wurden verschiedene Substanzen in ihren Wechselbeziehungen untersucht, so führte der t-Test bei paarweiser Anordnung zur Ermittlung der Signifikanz. Die in den Abbildungen angegebenen Funktionen $y' = a + bx$ kennzeichnen den Verlauf der Regressionslinien. Einzelheiten der statistischen Ergebnisse sind aus einer Zusammenstellung am Ende der Arbeit zu ersehen.

ER G E B N I S S E

- a) Kontraktionskraft bei variiertem $[Ca]_e$: Beim Vergleich einer größeren Anzahl von Vorhofpräparaten läßt sich die Zunahme der Kontraktionskraft ausgedrückt in Gramm bei steigendem Calciumgehalt der Inkubationslösung ermitteln. Die prozentuale Zunahme bezieht sich auf den jeweils vorangehenden Wert.

			Zunahme in %	n	P
0.45 mM Ca	0.33 ± 0.03 g			44	
0.9 mM Ca	0.57 ± 0.04 g	73		46	< 0.001
1.8 mM Ca	0.77 ± 0.04 g	35		50	< 0.001
3.6 mM Ca	0.90 ± 0.04 g	17		49	< 0.05
7.2 mM Ca	1.05 ± 0.05 g	17		52	< 0.025

Aus diesen Zahlen und aus den Abbildungen 1 und 4 geht

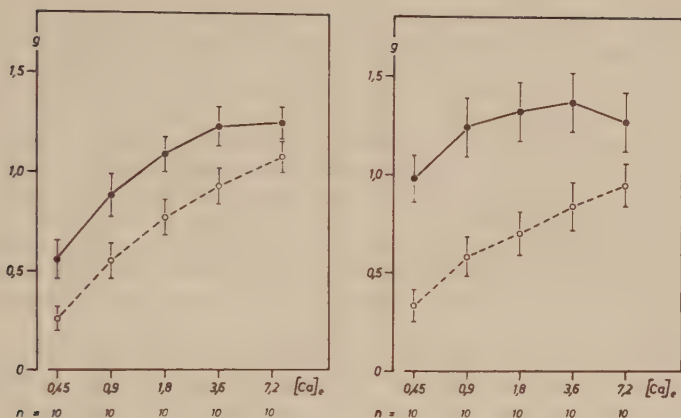


Abb. 1: Zunahme der Kontraktionskraft (g) gegenüber Kontrollen o--o nach Adrenalin 1×10^{-7} g/ml ●—● (links) und 1×10^{-6} g/ml (rechts) bei variierter Calciumkonzentration ($[Ca]_e$).

bei Betrachtung der Kontrollen hervor, daß die Zunahme der Kontraktionskraft bei Calciumkonzentrationen zwischen 0.45 und 1.8 mM am ausgeprägtesten und über 1.8 mM vergleichsweise gering ist.

- b) Zunahme der Kontraktionskraft durch Adrenalin bei variierter $[Ca]_e$: Tabelle 1 gibt die Werte der Wirkung von Adrenalin in den Konzentrationen 1×10^{-7} und 1×10^{-6} g/ml bei verschiedenen $[Ca]_e$ im Vergleich zu Kontrollen am gleichen Vorhof wieder. Wird die Kontraktionskraft der Vorhöfe unter Kontrollbedingungen ins Verhältnis gesetzt zur Kontraktionskraft nach Adrenalingaben, so erfolgt in niedriger $[Ca]_e$ der größte Zuwachs (für 10^{-7} g/ml bei 0.45 mM Ca 125 % gegenüber nur 15 % bei 7.2 mM Ca). In Abbildung 1 wird eine reine Linksverschiebung der Kontrollkurve deutlich. Ausgeprägtere prozentuale Unterschiede finden sich bei Adrenalin 1×10^{-6} g/ml, ab 1.8 mM Ca jedoch wird die Dif-

Kt \ [Ca] _e	0.45 mM	0.9 mM	1.8 mM	3.6 mM	7.2 mM
n	10	10	10	10	10
Kontrolle	0.26±0.06g	0.55±0.09g	0.76±0.09g	0.93±0.09g	1.08±0.08g
Adren. 1 x 10 ⁻⁷	0.55±0.09g	0.88±0.10g	1.09±0.08g	1.23±0.10g	1.25±0.08g
Zunahme in %	125.6±26.2	63.4±14.8	43.9±10.0	34.1± 7.3	15.5± 6.2
n	10	10	10	10	10
Kontrolle	0.33±0.08g	0.58±0.10g	0.69±0.11g	0.84±0.12g	0.95±0.10g
Adren. 1 x 10 ⁻⁶	0.98±0.11g	1.23±0.15g	1.31±0.16g	1.37±0.15g	1.27±0.15g
Zunahme in %	326.4±62.8	120.9±13.2	105.2±19.4	73.6±12.1	35.0± 4.9
n	8	8	8	8	8
Kontrolle	0.59±0.08g	0.72±0.08g	0.90±0.11g	0.99±0.11g	1.08±0.11g
Noradr. 1 x 10 ⁻⁶	1.03±0.14g	1.08±0.13g	1.21±0.15g	1.29±0.14g	1.32±0.14g
Zunahme in %	63.4± 7.9	40.6± 6.0	28.7± 5.8	26.6± 5.2	18.0± 1.7
n	5	5	5	5	5
30 min VD	-11.6±7.3%	-7.4±4.4%	-3.6±4.4%	<u>-4.4±1.0%</u>	+5.2±2.1%
60 min VD	-10.2±6.8%	-10.8±4.8%	-6.4±3.8%	<u>-5.0±1.3%</u>	+1.2±3.1%
90 min VD	<u>-16.5±7.1%</u>	-15.2±6.0%	-7.4±5.2%	<u>-7.0±2.1%</u>	+0.2±3.5%
120 min VD	<u>-22.4±6.7%</u>	-12.4±6.2%	-9.2±6.7%	-8.0±3.8%	-1.0±3.1%
150 min VD	<u>-27.4±6.9%</u>	-25.0±7.1%	-11.0±6.9%	<u>-9.8±4.6%</u>	-3.0±3.8%

Tabelle 1: Zunahme der Kontraktionskraft (Kt) nach Adrenalin 1 x 10⁻⁷ sowie 1 x 10⁻⁶ g/ml und Noradrenalin 1 x 10⁻⁶ g/ml gegenüber Kontrollen bei variierter [Ca]_e. - Abnahme der Kontraktionskraft von Kontrollen bei verschieden langer Versuchsdauer (VD); signifikante Unterschiede (P < 0.05) gegenüber dem Versuchsbeginn sind unterstrichen.

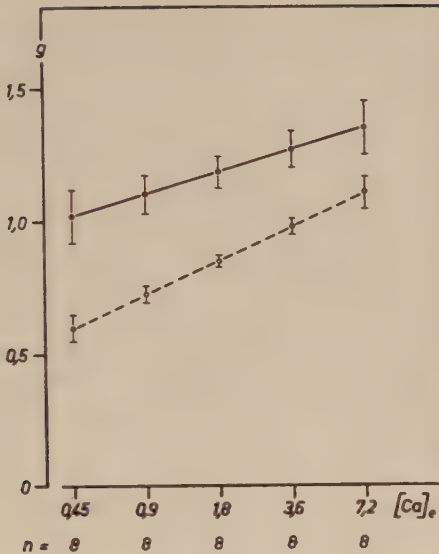


Abb. 2: Zunahme der Kontraktionskraft (g) bei wechselnder Calciumkonzentration ($[Ca]_e$) mit Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml ●—● ($y' = 0.85 + 0.27x$) gegenüber Kontrollen o--o ($y' = 0.32 + 0.43x$).

ferenz zwischen beiden Kurven mit zunehmender Calciumkonzentration geringer. Die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin ist bei hoher $[Ca]_e$ nur noch wenig ausgeprägt.

- c) Zunahme der Kontraktionskraft durch Noradrenalin bei variierter $[Ca]_e$: Da bei Auftragung der Versuchsergebnisse mit Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml in den verschiedenen extracellulären Calciumkonzentrationen die Annahme linearer Verhältnisse gerechtfertigt ist, erfolgt die Darstellung der Meßwerte, die in Tabelle 1 angeführt sind, als Regressionslinien mit ihren Vertrauensgrenzen in Abbildung 2 in halblogarithmischem Maßstab (Gleichung der Regressionsgeraden für die Kontrollen $y' = 0.32 + 0.43x$; für Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml $y' = 0.85 + 0.27x$). Hierdurch werden

ähnliche Verhältnisse gekennzeichnet, wie sie sich unter Einwirkung von Adrenalin 1×10^{-6} g/ml finden: in steigender $[Ca]_e$ verringert sich die Differenz zwischen der Kontrollkurve und der Kurve der Noradrenalinwerte. Selbst bei niedrigster $[Ca]_e$ wird die Kontraktionskraft der Vorhöfe durch Noradrenalin in der angeführten Konzentration durchschnittlich nur um 63 % gegenüber den unbehandelten Herzohren gesteigert. Dabei ist unberücksichtigt, daß die Kontrollwerte höher liegen als bei den Adrenalinversuchen. Die absoluten Werte der Kontraktionskraft, ausgedrückt in Gramm, sind annähernd dieselben wie unter Adrenalineinwirkung.

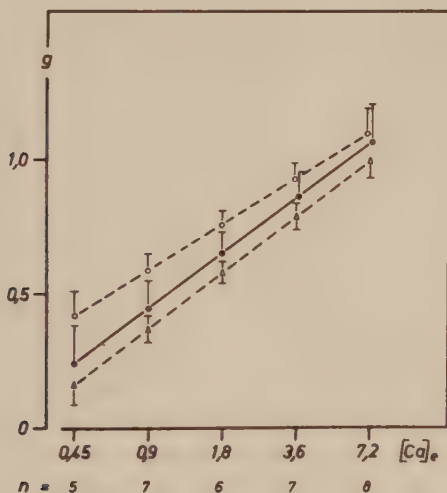


Abb. 3: Negativ inotrope Wirkung von MHIP nach jeweils 15 min. Einwirkungsdauer in Konzentrationen von 1×10^{-6} g/ml $\bullet-\bullet$ ($y' = -0.19 + 0.67x$) und 2×10^{-5} g/ml $\Delta-\Delta$ ($y' = -0.29 + 0.69x$) gegenüber Kontrollen $\circ-\circ$ ($y' = -0.04 + 0.62x$) bei variiertem $[Ca]_e$.

- d) Abnahme der Kontraktionskraft durch MHIP bei variierter $[Ca]_e$: Die aus Tabelle 2 ersichtlichen Kontraktionskraftwerte bei verschiedenen Konzentrationen der β -Rezeptoren blockierenden Substanz MHIP sind nach 15 Minuten Einwirkungsdauer abgelesen. Zu diesem Zeitpunkt war die Wirkung der Substanz maximal ausgeprägt. Signifikant unterschiedene Werte zu den Kontrollen ($P < 0.05$) sind unterstrichen. Die Regressionsgleichungen lauten für die Kontrollen $y' = -0.04 + 0.62x$, für MHIP 1×10^{-7} g/ml $y' = -0.12 + 0.65x$, für 1×10^{-6} g/ml $y' = -0.19 + 0.67x$ und für 2×10^{-5} g/ml $y' = -0.29 + 0.69x$. Bereits geringe Dosen von MHIP bewirken eine stärkere Herabsetzung der Kontraktionsamplitude in niedriger als in höherer $[Ca]_e$, was in Abbildung 3 gezeigt wird. Mit höherer MHIP-Konzentration in der Inkubationslösung erfolgt nur noch eine parallele Rechtsverschiebung der Regressionslinie, also eine stärkere Wirkung der Substanz bei allen untersuchten $[Ca]_e$. Der Wirkungseintritt von MHIP an der Vorhofmuskulatur erfolgt sofort mit starkem Abfall der Kontraktionskraft, dessen Maximum ist jedoch erst nach einigen Minuten erreicht. Positiv inotrope, also sympathomimetische Eigenwirkungen werden auch bei geringen Konzentrationen wie 1×10^{-8} g/ml nicht beobachtet. - Die biologische Streuung der Kontraktionskraftwerte zwischen den einzelnen Vorhofpräparaten bei Versuchen mit MHIP und Chinidin ist häufig erheblich höher signifikant als Effekte, die durch Behandlung der Präparate mit verschiedenen Pharmakonzentrationen hervorgerufen werden. Dies ist aus den F-Werten im Ergebnis der doppelten Varianzanalyse ersichtlich.
- e) Abnahme der Kontraktionskraft durch Nethalid bei variierter $[Ca]_e$: Beim Vergleich der Kontraktionskraftminderung durch MHIP und Nethalid fällt eine allgemein

$\begin{array}{c} \text{Kt} \\ \diagdown \\ [\text{Ca}]_e \end{array}$	0.45 mM	0.9 mM	1.8 mM	3.6 mM	7.2 mM
n	5	7	6	7	8
Kontrolle	0.38 $\pm$ 0.07g	0.62 $\pm$ 0.11g	0.80 $\pm$ 0.09g	0.91 $\pm$ 0.13g	1.06 $\pm$ 0.15g
MHIP 1 x 10 ⁻⁷	<u>0.28$\pm$0.06g</u>	0.53 $\pm$ 0.07g	<u>0.63$\pm$0.07g</u>	0.89 $\pm$ 0.14g	1.07 $\pm$ 0.14g
MHIP 1 x 10 ⁻⁶	<u>0.23$\pm$0.06g</u>	0.49 $\pm$ 0.07g	<u>0.59$\pm$0.06g</u>	0.87 $\pm$ 0.14g	1.05 $\pm$ 0.14g
MHIP 1 x 10 ⁻⁵	<u>0.20$\pm$0.05g</u>	0.43 $\pm$ 0.06g	<u>0.55$\pm$0.05g</u>	0.81 $\pm$ 0.12g	1.05 $\pm$ 0.14g
MHIP 2 x 10 ⁻⁵	<u>0.18$\pm$0.04g</u>	<u>0.39$\pm$0.05g</u>	<u>0.51$\pm$0.07g</u>	<u>0.77$\pm$0.12g</u>	<u>1.01$\pm$0.12g</u>
n	7	6	8	6	7
Kontrolle	0.52 $\pm$ 0.03g	0.49 $\pm$ 0.04g	0.84 $\pm$ 0.06g	0.97 $\pm$ 0.08g	0.99 $\pm$ 0.07g
Neth. 1 x 10 ⁻⁷	<u>0.25$\pm$0.02g</u>	<u>0.32$\pm$0.03g</u>	<u>0.73$\pm$0.03g</u>	0.91 $\pm$ 0.09g	0.98 $\pm$ 0.08g
Neth. 1 x 10 ⁻⁶	<u>0.18$\pm$0.02g</u>	<u>0.21$\pm$0.03g</u>	<u>0.62$\pm$0.02g</u>	<u>0.82$\pm$0.09g</u>	0.97 $\pm$ 0.10g
Neth. 1 x 10 ⁻⁵	<u>0.14$\pm$0.01g</u>	<u>0.14$\pm$0.02g</u>	<u>0.48$\pm$0.02g</u>	<u>0.66$\pm$0.08g</u>	<u>0.94$\pm$0.10g</u>
Neth. 2 x 10 ⁻⁵	<u>0.09$\pm$0.01g</u>	<u>0.09$\pm$0.01g</u>	<u>0.34$\pm$0.03g</u>	<u>0.51$\pm$0.06g</u>	<u>0.87$\pm$0.10g</u>
n	6	6	11	8	7
Kontrolle	0.37 $\pm$ 0.04g	0.59 $\pm$ 0.05g	0.78 $\pm$ 0.09g	0.94 $\pm$ 0.08g	1.17 $\pm$ 0.07g
Min. 2 x 10 ⁻⁵ Maximum	<u>0.48$\pm$0.06g</u>	<u>0.66$\pm$0.05g</u>	<u>0.91$\pm$0.10g</u>	<u>1.00$\pm$0.08g</u>	<u>1.25$\pm$0.07g</u>
nach 15 min	0.44 $\pm$ 0.06g	0.62 $\pm$ 0.05g	0.83 $\pm$ 0.10g	0.94 $\pm$ 0.08g	1.19 $\pm$ 0.07g
nach 30 min	0.39 $\pm$ 0.05g	0.60 $\pm$ 0.04g	0.77 $\pm$ 0.09g	0.91 $\pm$ 0.08g	1.16 $\pm$ 0.07g
nach 45 min	0.36 $\pm$ 0.05g	0.56 $\pm$ 0.05g	<u>0.72$\pm$0.09g</u>	<u>0.88$\pm$0.08g</u>	1.14 $\pm$ 0.07g
n	6	7	5	8	10
Kontrolle	0.38 $\pm$ 0.06g	0.57 $\pm$ 0.08g	0.78 $\pm$ 0.12g	0.86 $\pm$ 0.14g	1.08 $\pm$ 0.14g
Chin. 5 x 10 ⁻⁵ Maximum	<u>0.42$\pm$0.08g</u>	0.63 $\pm$ 0.10g	0.86 $\pm$ 0.15g	0.91 $\pm$ 0.14g	1.10 $\pm$ 0.14g
nach 15 min	0.36 $\pm$ 0.04g	0.51 $\pm$ 0.10g	0.78 $\pm$ 0.14g	0.85 $\pm$ 0.13g	1.01 $\pm$ 0.12g
nach 30 min	0.30 $\pm$ 0.03g	<u>0.48$\pm$0.11g</u>	0.72 $\pm$ 0.14g	0.83 $\pm$ 0.13g	0.99 $\pm$ 0.11g
nach 45 min	<u>0.25$\pm$0.03g</u>	<u>0.42$\pm$0.10g</u>	<u>0.65$\pm$0.14g</u>	0.80 $\pm$ 0.13g	<u>0.96$\pm$0.11g</u>

Tabelle 2: Kontraktionskraft (Kt) des linken Meerschweinchen-Herzohres nach 15 min langer Einwirkungsduer von MHIP, Nethalid und Chinidin (g/ml) bei variielter $[\text{Ca}]_e$. Signifikante Unterschiede gegenüber den Kontrollen mit $P < 0.05$ sind unterstrichen.

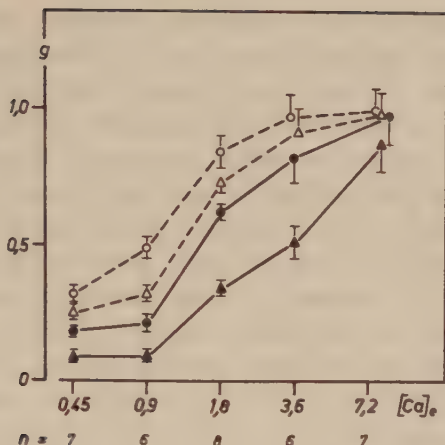


Abb. 4: Negativ inotrope Wirkung von Nethalid in Konzentrationen von 1×10^{-7} g/ml Δ -- Δ , 1×10^{-6} g/ml $\bullet$ -- $\bullet$ und 2×10^{-5} g/ml $\blacktriangle$ -- $\blacktriangle$ nach jeweils 15 min. Einwirkungsdauer gegenüber Kontrollen $\circ$ -- $\circ$ bei variiertem $[Ca]_e$.

stärkere Abnahme unter Einwirkung der letzteren Substanz auf (Tabelle 2). Eine hohe $[Ca]_e$ ruft eine verminderte Wirkung selbst hoher Konzentrationen der Blockersubstanz bei Gegenüberstellung mit niedriger $[Ca]_e$ hervor, wie aus Abbildung 4 ersichtlich wird. Bei 0.9 mM Ca ist die relativ stärkste Herabsetzung der Kontraktionsamplitude zu verzeichnen. Die Wirkung von MHIP und Nethalid kann somit durch Erhöhung der $[Ca]_e$ abgeschwächt oder sogar aufgehoben werden. - Der Wirkungseintritt von Nethalid erfolgt in ähnlicher Weise wie bei MHIP.

- f) Wirkung von Chinidin auf die Kontraktionskraft bei variiertem $[Ca]_e$: In Tabelle 2 finden sich Angaben über die Wirksamkeit von zwei Chinidinkonzentrationen, 2×10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml, auf isolierte linke Herzen. Abbildung 5 gibt die Regressionslinien bei der

ersten Konzentration gegenüber Kontrollen mit dem kurzzeitigen positiv inotropen Maximum durch Chinidin, der Kontraktionsamplitude nach 15 und nach 45 Minuten wieder. Während die untersuchten β -Rezeptoren blockierenden Substanzen eine anfänglich starke und in der Folgezeit nur noch ausgesprochen geringe Abnahme der Kontraktionsamplitude erkennen lassen, ist der Wirkungseintritt bei Chinidin mehr prolongiert. So liegt beispielsweise nach 15 Minuten ($y' = 0.03 + 0.61x$) bei einer Chinidinkonzentration von 2×10^{-5} g/ml die Kontraktionskraft noch geringfügig über den Ausgangswerten wenngleich bei keiner $[Ca]_e$ statistisch signifikant. Außerdem scheint die Wirkung von Chinidin

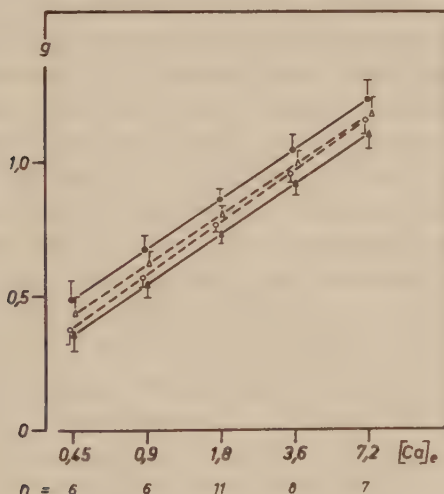


Abb. 5: Chinidin 2×10^{-5} g/ml: ●—● kurzzeitiges positiv inotropes Maximum ($y' = 0.09 + 0.62x$) gegenüber Kontrollen o--o ($y' = -0.04 + 0.65x$); Kontraktionskraft (g) nach 15 min. Δ--Δ ($y' = 0.03 + 0.61x$) und 45 min. ▲—▲ ($y' = -0.05 + 0.62x$) Einwirkungsduer von Chinidin bei variiertem Calciumgehalt ($[Ca]_e$).

2×10^{-5} g/ml auf die Kontraktionskraft der Vorhöfe durch den veränderten Calciumgehalt nicht beeinflusst zu werden. Das Kontraktionsmaximum kurz nach Chinidinzugabe ($y' = 0.09 + 0.62x$) und die Amplitude nach 45 Minuten Einwirkungsdauer ($y' = -0.05 + 0.62x$) lassen gegenüber den Kontrollen ($y' = -0.04 + 0.65x$) durch die niedrigste und höchste untersuchte $[Ca]_e$ keine Beeinflussung erkennen. Chinidin 5×10^{-5} g/ml läßt die Regressionslinie der Kontraktionskraft nach 15 Minuten Einwirkungsdauer unter die Ausgangswerte abfallen, wenn auch hier nicht in statistisch signifikanter Weise. Die Auftragung der Ergebnisse in Regressionslinien bei dieser Substanzkonzentration zeigt sowohl für das kurzzeitig positiv inotrope Maximum als auch für die negativ inotrope Wirkung nach 45 Minuten eine mögliche leichte Calciumabhängigkeit, die also, wenn überhaupt, nur bei höheren Chinidinkonzentrationen von Bedeutung sein dürfte. Da aber auch ohne Pharmakazusatz die Kontraktionskraft über längere Versuchsdauer in Abhängigkeit von der äußeren Calciumkonzentration abnimmt wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist - nach 60 Minuten Versuchsdauer differiert zwischen höchster und niedrigster $[Ca]_e$ die Kontraktionsamplitude um 11 % -, kann angenommen werden, daß die beobachteten Effekte nicht auf eine Chinidinwirkung zurückzuführen sind. Chinidin 5×10^{-5} g/ml zeigt gegenüber der niedrigen Konzentration eine stärker negativ inotrope Wirkung bei gleicher Versuchsdauer, gleichzeitig aber auch einen geringeren, kurzzeitigen positiv inotropen Effekt, was aus den Tabellenwerten ersichtlich wird.

- g) Änderung der Kontraktionsamplitude (KA) nach Noradrenalin durch Nethalid, MHIP und Chinidin: In Abbildung 6 wird schematisch an einem Mechanogramm die Änderung der Kontraktionsamplitude bei einer gegebenen $[Ca]_e$ einmal durch Noradrenalin allein und zum anderen nach einem β -Rezeptorenblocker wiedergegeben.

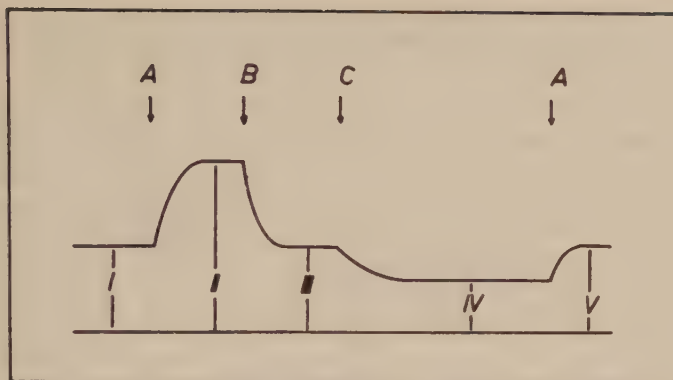


Abb. 6: I Kontraktionsamplitude bei entsprechender $[Ca]_e$ (Ausgangslage)
II Kontraktionsamplitude nach Noradrenalin
III Wiedererlangung der Ausgangsamplitude nach Ausspülen von Noradrenalin
IV Kontraktionsamplitude nach Einwirkung des β -Rezeptorenblockers
V Kontraktionsamplitude nach Zugabe von Noradrenalin unter Blockereinwirkung
A Zugabe von Noradrenalin
B Auswaschen von Noradrenalin
C Zugabe des β -Rezeptorenblockers

Im Vergleich zur Ausgangslage (I. = 100 %) läßt sich bei den verschiedenen $[Ca]_e$ die Kontraktionshöhe nach Noradrenalin (II. = 100 % + a %) ebenso berechnen wie unter Einwirkung der β -adrenolytischen Substanz (IV. = 100 %; V. = 100 % + b %). Aus dem Vergleich beider Werte (II. und V.) wird die Abnahme der Kontraktionsamplitude (KA) errechnet; die veränderte Ausgangslage (IV.) ist dabei also berücksichtigt. Die Zahlenangaben in Tabelle 3 mit ihren Signifikanzen lassen ebenso wie bei Testung der Einzelsubstanzen MHIP und Nethalid eine Calciumabhängigkeit erkennen: hohe $[Ca]_e$ setzt die Wirkung der β -Adrenolytica stark herab.

Wird auf diese Weise die Wirkung der β -Adrenolytica auf die Gesamtkontraktionsamplitude deutlich ge-

$\begin{array}{c} \text{[Ca]}_e \\ \text{KA} \end{array}$	0.45 mM	0.9 mM	1.8 mM	3.6 mM	7.2 mM
n	6	7	9	7	7
Noradr. 5×10^{-7}	$54.2 \pm 17.2\%$	$42.3 \pm 18.8\%$	$19.3 \pm 3.4\%$	$12.1 \pm 2.8\%$	$12.0 \pm 3.5\%$
+ Neth. 2×10^{-5}	$13.2 \pm 3.1\%$	$17.7 \pm 3.9\%$	$12.7 \pm 1.8\%$	$6.6 \pm 1.4\%$	$5.1 \pm 1.7\%$
Abnahme d. KA	$24.3 \pm 6.3\%$	$12.9 \pm 6.4\%$	$4.9 \pm 2.4\%$	$4.8 \pm 1.1\%$	$5.2 \pm 2.0\%$
Signifikanz	$P < 0.05$	n.s.	n.s.	$P < 0.02$	$P < 0.05$
Abnahme d. NAW_r	$71.5 \pm 6.6\%$	$42.8 \pm 16.2\%$	$25.8 \pm 10.6\%$	$44.1 \pm 5.4\%$	$38.4 \pm 11.2\%$
Abnahme d. NAW_s	$93.5 \pm 1.9\%$	$77.6 \pm 4.7\%$	$63.2 \pm 4.8\%$	$60.3 \pm 5.2\%$	$47.3 \pm 11.9\%$
n	7	7	7	7	7
Noradr. 5×10^{-7}	$72.7 \pm 28.6\%$	$37.7 \pm 13.7\%$	$21.1 \pm 7.5\%$	$17.3 \pm 2.8\%$	$6.6 \pm 2.1\%$
+ MHIP 5×10^{-6}	$14.0 \pm 2.9\%$	$8.6 \pm 2.9\%$	$9.1 \pm 3.6\%$	$2.4 \pm 1.1\%$	$1.3 \pm 0.4\%$
Abnahme der KA	$28.6 \pm 7.8\%$	$18.0 \pm 5.3\%$	$9.0 \pm 2.4\%$	$10.3 \pm 1.5\%$	$4.9 \pm 1.5\%$
Signifikanz	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.02$	$P < 0.005$	$P < 0.02$
Abnahme d. NAW_r	$72.0 \pm 7.5\%$	$75.0 \pm 4.6\%$	$57.1 \pm 3.8\%$	$85.9 \pm 4.7\%$	$81.7 \pm 7.0\%$
Abnahme d. NAW_s	$62.7 \pm 8.5\%$	$84.7 \pm 2.9\%$	$66.9 \pm 6.8\%$	$90.4 \pm 4.0\%$	$83.7 \pm 6.1\%$
n	7	7	7	7	5
Noradr. 1×10^{-6}	$71.9 \pm 29.9\%$	$48.1 \pm 14.4\%$	$32.7 \pm 11.4\%$	$16.6 \pm 4.7\%$	$12.2 \pm 3.8\%$
+ Chin. 2×10^{-5}	$32.0 \pm 11.4\%$	$52.0 \pm 25.2\%$	$35.0 \pm 15.1\%$	$19.0 \pm 8.2\%$	$7.4 \pm 2.5\%$
Abnahme der KA	$18.9 \pm 5.3\%$	$1.7 \pm 5.0\%$	$0.1 \pm 4.0\%$	$+1.4 \pm 2.9\%$	$3.1 \pm 1.4\%$
Signifikanz	$P < 0.001$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Abnahme d. NAW_r	$51.3 \pm 13.3\%$	$26.1 \pm 17.2\%$	$21.1 \pm 15.5\%$	$8.1 \pm 15.6\%$	$27.8 \pm 7.5\%$
Abnahme d. NAW_s	$45.7 \pm 14.6\%$	$32.3 \pm 11.0\%$	$37.7 \pm 13.5\%$	$14.7 \pm 13.9\%$	$40.6 \pm 11.5\%$

Tabelle 3: Zunahme der Kontraktionsamplitude (KA) durch Noradrenalin vor und nach 15 min langer Einwirkung von Nethalid, MHIP und Chinidin (g/ml). - Abnahme der KA: Abnahme der Gesamtamplitude unter Noradrenalin nach Nethalid-, MHIP- oder Chinidin-Zugabe und ihre Signifikanz. - Abnahme der NAW_r und NAW_s : prozentualer Verlust der positiv inotropen Noradrenalinwirkung durch Nethalid, MHIP und Chinidin.

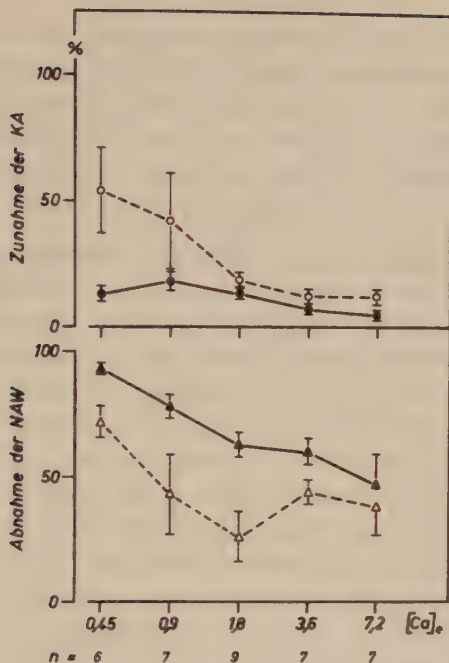


Abb. 7: Nethalid 2×10^{-5} g/ml - Noradrenalin 5×10^{-7} g/ml: oben: Kontraktionsamplitude (KA) nach Noradrenalin o--o und nach Nethalid + Noradrenalin ●—●; unten: Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (NAW) nach Nethalid, Abnahme der NAW_r Δ--Δ und der NAW_s ▲—▲ in Prozent.

macht, so kann andererseits der Effekt der Blockersubstanz auf die positiv inotrope Noradrenalinwirkung auf zwei Arten ausgedrückt werden. Bei Berücksichtigung der Ausgangslage (I. bzw. IV.) läßt sich vor und nach der Blockersubstanz die Noradrenalinwirkung prozentual errechnen (II. - I. = a % bzw. V. - IV. = b %). Zum anderen kann die Ausgangslage unberücksichtigt bleiben und der Zuwachs der Kontraktionsamplitude durch Noradrenalin vor und nach MHIP oder Nethalid in Millimetern gemessen werden. Wird die Abnahme

der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (Abnahme der NAW) auf die erste Weise errechnet - also bei Berücksichtigung der Ausgangslage -, so erhält sie den Index r (Abnahme der NAW_r), bei Berechnung auf die zweite Art - ohne Berücksichtigung der Ausgangslage - den Index s (Abnahme der NAW_s).

1. Noradrenalin 5×10^{-7} g/ml - Nethalid 2×10^{-5} g/ml:

Die Zunahme der Kontraktionsamplitude durch Noradrenalin allein wird in ähnlichen Verhältnissen beobachtet, wie sie in den Vorversuchen beschrieben sind. Nach 15 Minuten langer Einwirkung von Nethalid 2×10^{-5} g/ml auf die Vorhofpräparate hat Noradrenalin einen Teil seiner positiv inotropen Wirkung verloren. Bei niedriger $[Ca]_e$ erfolgt der relativ größte Verlust. Tabelle 3 gibt die zahlenmäßigen Verhältnisse wieder, die graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 7. Die Interpretation der Ergebnisse von Versuchen mit Nethalid wird dadurch erschwert, daß zu einer ohnehin großen Reaktionsvariabilität der Meeresschweinchenherzhoren der Umstand hinzutritt, daß bei jeder $[Ca]_e$ neue Vorhofpräparate Verwendung finden. Möglicherweise erfolgt bei niedriger $[Ca]_e$ durch Nethalid eine stärkere Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Noradrenalin als bei hoher $[Ca]_e$. Dieser Eindruck entsteht vor allem bei Betrachtung der Abnahme der NAW_s , während die Abnahme der NAW_r im Bereich zwischen 0.9 und 7.2 mM Ca keine derartige Abhängigkeit vermuten läßt.

2. Noradrenalin 5×10^{-7} g/ml - MHIP 5×10^{-6} g/ml:

Unter MHIP gestalten sich die Versuchsergebnisse mit Noradrenalin einheitlicher und übersichtlicher als mit Nethalid. Außerdem ist eine statistische Signifikanz der Abnahme der Gesamtamplitude unter Noradrenalin durch MHIP bei jeder $[Ca]_e$ sichergestellt (Tabelle 3). Die Kontraktionsamplitude nach Noradrenalin und nach

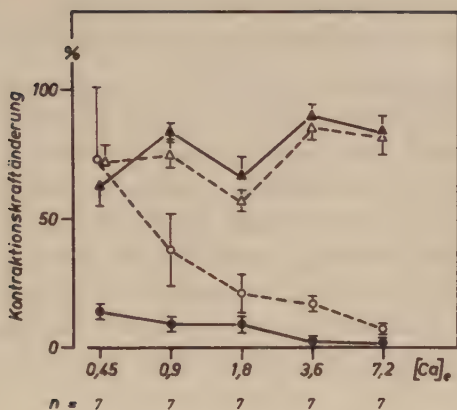


Abb. 8: MHIP 5×10^{-6} g/ml - Noradrenalin 5×10^{-7} g/ml: Kontraktionsamplitude nach Noradrenalin o--o und nach MHIP + Noradrenalin ●—●. Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (NAW) nach MHIP bei variiertem Calciumgehalt (Ca): Abnahme der NAW_r Δ--Δ, Abnahme der NAW_s ▲—▲.

MHIP + Noradrenalin wird in Abbildung 8 dargestellt. Auch hier bewirkt hohe $[Ca]_e$ eine wesentlich geringere Abnahme der Kontraktionsamplitude mit Noradrenalin als bei vergleichsweise niedriger Calciumkonzentration. Die Minderung der Kontraktionsamplitude liegt für 0.45 und 7.2 mM Ca bei 24.3 ± 6.3 und 5.2 ± 2.0 % mit Nethalid und bei 28.6 ± 7.8 und 4.9 ± 1.5 % mit MHIP. Bei Berechnung der Abnahme der NAW_r und NAW_s in gleicher Weise wie bei der Kombination mit Nethalid liegen sämtliche Werte dichter um einen Mittelwert als bei Nethalid. Die größte prozentuale Schwankung zwischen den Mittelwerten der Abnahme der NAW_r und der NAW_s bei gleicher $[Ca]_e$ liegt um ca. 9 %. Die Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (NAW_r bzw. NAW_s) beträgt bei 0.45 und 7.2 mM Ca für MHIP 72 ± 7.5 und 62.7 ± 8.5 % bzw. 81.7 ± 7.0 und 83.7 ± 6.1 %.

Eine Calciumabhängigkeit der Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung durch MHIP liegt nicht vor.

3. Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml - Chinidin 2×10^{-5} g/ml:

Vergleicht man in Tabelle 3 den durchschnittlichen Zuwachs der Kontraktionsamplituden nach Noradrenalin mit denen nach Chinidin + Noradrenalin, so sind die Werte nur bei 0.45 mM Ca signifikant unterschieden ($P < 0.001$). Auch in Abbildung 9 kommen die dicht bei einander liegenden Ergebnisse klar zum Ausdruck. Die in den Experimenten untersuchten äußeren Calciumkonzentrationen haben also, außer bei möglicherweise

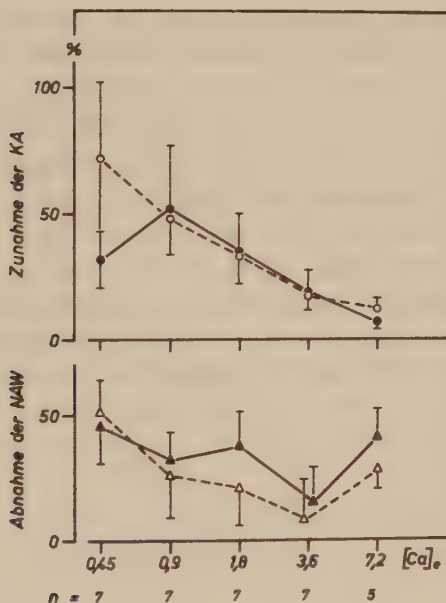


Abb. 9: Chinidin 2×10^{-5} g/ml - Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml: oben: Kontraktionsamplitude (KA) nach Noradrenalin o--o und nach Chinidin + Noradrenalin ●—●; unten: Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (NAW) durch Chinidin: Abnahme der NAW_r Δ -- Δ und der NAW_s $\blacktriangle$ -- $\blacktriangle$.

stark herabgesetzter $[Ca]_e$, keinen Einfluß auf die Wirkung von Chinidin 2×10^{-5} g/ml gegenüber dem positiv inotropen Effekt von Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml. Da sich die Angaben der Abnahme der NAW_r und NAW_s aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse bei den einzelnen Vorhöfen errechnen, ergibt sich innerhalb weiter Grenzen mit erheblicher Abweichung vom Mittelwert eine Amplitudenabnahme. Dieses Beispiel macht die Unzulänglichkeit deutlich, die bei der Beurteilung von Substanzwirkungen mit veränderter Ausgangslage besteht. Auch KALB 1959, KUSCHINSKY und RAHN 1965, KRASNEY et al. 1965 bemühten sich um eine möglichst umfassende Interpretation bei ähnlichen Verhältnissen von Versuchsergebnissen. - Die Werte der Abnahme der Gesamtamplitude (Abnahme der KA) unter Noradrenalin nach Chinidin zeigen, daß eine Beeinflussung der Noradrenalinwirkung durch Chinidin höchstens bei einer $[Ca]_e$ von 0.45 mM erfolgt.

- h) Bei Untersuchung des Verhaltens der Kontraktionsamplitude über eine längere Versuchsdauer (VD) bei variierter $[Ca]_e$ findet sich eine calciumabhängige Verminderung. So ist bei 7.2 mM Ca auch nach 2 1/2 Stunden keine signifikante Änderung der Kontraktionsamplitude zu verzeichnen, die bei einer $[Ca]_e$ von 0.45 mM jedoch schon nach 90 Minuten VD deutlich wird. Weitere Vergleichsmöglichkeiten sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

DISKUSSION

Bei den Versuchen läßt sich an konstant gereizten linken Meerschweinchenherzhöhlen durch Veränderung der extracellulären Calciumkonzentration zwischen 0.45 und 7.2 mM eine stete Zunahme der Kontraktions-

kraft finden. Daß dabei der stärkste Zuwachs gegenüber der niedrigsten Calciumkonzentration auftritt und über 1.8 mM vergleichsweise gering ist, steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen von GARB 1951 sowie REITER und SCHÖBER 1965. LÜTTGAU 1963 fand entsprechende Ergebnisse auch an der Skelettmuskulatur. HILL 1948 und 1949 berechnete, daß die Aktionspotentialdauer des Skelettmuskels zu kurz ist, um die Diffusion einer Aktivatorsubstanz von der Oberflächenmembran zu den kontraktilen Eiweißen zu ermöglichen. Ähnliche Ansichten vertreten KLAUS und LÜLLMANN 1964. Daß diese Annahmen jedoch nicht für die Herzmuskulatur gelten, beschrieben NIEDERGERKE 1963 und REUTER 1965 wie bereits eingangs erwähnt. Nach den Vorstellungen von HUXLEY und TAYLOR 1958 und 1964, die auch von ANDERSSON-CEDERGREN und MUSCATELLO 1963 vertreten werden, leitet das sarkotubuläre System, das einerseits mit der Zelloberfläche und andererseits mit den kontraktilen Proteinen, den Myofibrillen in Verbindung steht, die Erregung weiter. Ein Teil des freigesetzten oder des an der Herzmuskelfaser von der Oberflächenmembran eingeströmten Calciums inaktiviert den Erschlaffungsfaktor (HASSELBACH 1962 und 1963, EBASHI 1965) und läßt damit die basale ATP-Spaltung der Grana auf das 7-8fache ansteigen (auch FLECKENSTEIN, SCHWOERER und JANKE 1961). Dabei aktiviert Calcium in physiologischen und höheren Konzentrationen nur die ATP-Spaltung, nicht aber die Kontraktion. Diese Tatsache würde den bei starker Erniedrigung der Calciumkonzentration beobachteten verhältnismäßig beträchtlichen Kontraktionszuwachs erklären, wenn Calcium dann außerdem noch direkt bei der Kontraktion vermitteln würde. Je mehr Adenosintriphosphat gespalten wird, umso stärker kommt es zu einem Hineinziehen der Aktinfilamente in die Zwischenräume der Myosinfilamente. Wird durch

die calciumspeichernden Vesikel bzw. Grana dieses zweiwertige Kation dem System entzogen, so fällt die ATP-Spaltung auf den Ausgangswert zurück, und die Aktinfilamente gleiten aus den Myosinfilamenten wieder heraus. Dabei findet sich das gespaltene Phosphat proportional zur geleisteten Arbeit. Je schneller bei einem Muskel Kontraktion und Erschlaffung aufeinander folgen, umso besser ist entsprechend der jeweiligen Faserdicke das sarkoplasmatische Retikulum entwickelt, um die Diffusionswege dieser Vorgänge möglichst klein zu halten. - GILBERT und FENN 1957, WINEGRAD und SHANES 1962, LANGER und BRADY 1963 sowie HODITZ und LÜLLMANN 1964 studierten mit radioaktivem Calcium⁴⁵ die Austauschbarkeit des cellulären Calcium am schlagenden Herzen. Ungefähr 30 % des Gesamtcalciums wurden als nicht austauschbar, ca. 40 % als langsam markierbar (Halbzeit ungefähr 20 min.) und ungefähr 30 % als rasch austauschbar (Halbzeit ca. 5 min.) gefunden. Bei höherer Reizfrequenz war der Umsatz von Ca⁴⁵ verstärkt (auch NIEDERGERKE 1957 und 1963). GROSSMANN und FURCHGOTT 1964 beschrieben eine direkte Korrelation zwischen Kontraktilität und Ca⁴⁵-Austausch bei einer $[Ca]_e$ von 0.51 bis 1.06 mM. Beim Erregungsablauf erfolgt die Calciumfreisetzung nach Untersuchungen von KLAUS und KUSCHINSKY 1962 aus der labil gebundenen Fraktion, die vor allem durch den Anteil in der Zellmembran und den Membranen des sarkoplasmatischen Retikulum gestellt wird. Nach BRECHT, BARBEY, KUTSCHA und PAUSCHINGER 1961 führt die Steigerung der extracellulären Calciumkonzentration am Skelettmuskel zur Stabilisierung der Zellmembran mit verminderter Erregbarkeit, aber auch Erhöhung der Kontrakturebereitschaft, wie umgekehrt SHANES 1958 bei herabgesetztem Calciumgehalt eine Zunahme der Leitfähigkeit an Nervenfasern beschrieb. Reversible Kontrakturen konnten bei unseren Versuchen mit einer $[Ca]_e$ von 7.2 mM

häufig beobachtet werden. Wahrscheinlich ist es den Grana bzw. Vesikeln nicht möglich, alle überschüssig eindiffundierten Calciumionen vollständig zu binden, diese treten dann frei auf und bewirken eine Aktivierung der kontraktilen Proteine. Im Mechanogramm wird ein Anstieg der Basislinie bemerkt; die Kontrakturen sind jedoch nach einem Zeitraum von ca. 30-45 min. langsam rückläufig. Dabei dürfte es sich kaum um eine Erschöpfung des ATP-Vorrates handeln, da die Kontraktionsamplitude im wesentlichen unverändert bleibt. Auch nach BRECHT und PAUSCHINGER 1962 erfolgt der stärkste Calciumaustausch während der Depolarisation der Skelettfasermembran.

Die Veränderung der Kontraktionskraft durch Adrenalin und Noradrenalin bei verändertem extracellulärem Calciumgehalt zeigt in niedriger $[Ca]_e$ den relativ größten Zuwachs (bei 0.45 mM Ca 125 % gegenüber 15 % bei 7.2 mM Ca), was auch von REUTER 1965 beschrieben wurde. Bei halblogarithmischer Auftragung der Versuchsergebnisse kommt eine reine Linksverschiebung der Calciumkurve durch Adrenalin 1×10^{-7} g/ml zur Darstellung. Ähnliche Befunde beobachteten auch REITER und SCHÖBER 1965. Wie REUTER 1965 zeigen konnte, wird durch Adrenalin der Calcium⁴⁵-Umsatz, sowohl der Influx als auch der Efflux, erhöht. Seine Befunde standen damit im Widerspruch zu BRIGGS und HOLLAND 1962. Der durch Adrenalin erhöhte Calciumaustausch würde den in niedriger $[Ca]_e$ auch bei Noradrenalin beobachteten erheblichen Kontraktionszuwachs erklären, wenn diese Katecholamine die Permeabilität für Calciumionen erhöhen. Da auch der Efflux ansteigt, kommt es infolge dessen bei den Versuchen nie zu einer Kontraktur bei niedriger oder normaler $[Ca]_e$, weil die Myofibrillen immer vollständig erschlaffen können. Eine relative temporäre Hypoxie durch die vermehrte mechanische Muskeltätigkeit könnte in Verbindung mit den

Vorstellungen von SUTHERLAND und RALL 1960 eine erhöhte Glykogenolyse bewirken, der ELLIS 1959 eine bedeutende Rolle in der Adrenalinwirkung auf kontrahierende Muskulatur zuschrieb. Die oben geschilderten Versuchsergebnisse stimmen auch mit anderen Befunden von REUTER 1965 überein, der an isolierten Purkinjefasern eine Abhängigkeit der Adrenalinwirkung auf Schrittmacher- und Aktionspotentiale von der $[Ca]_e$ fand.

Mit Adrenalin und Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml verringert sich in steigender $[Ca]_e$ über 1.8 mM die Differenz zwischen der Kontrollkurve und der Kontraktionskurve nach Katecholamingabe; der Anstieg dieser Werte gegenüber den Kontrollen bleibt deutlich zurück. BLINKS 1964 zog bei hohen Dosen einen eigenen depressiven Adrenalineffekt auf die inotrope Wirkung am Meerschweinchenvorhof in Betracht. Möglicherweise aber wird zumindest die Grenze erreicht, bei der selbst hohe Katecholamindosen und dadurch hervorgerufene höchste intracelluläre Calciumkonzentrationen den Erschlaffungsfaktor maximal hemmen und damit andererseits kein stärkeres Hineinziehen der Aktinfilamente in die Zwischenräume der Myosinfilamente möglich ist.

Eine Calciumabhängigkeit der negativ inotropen Wirkung wird bei MHIP und mit einer größeren Variabilität bei Nethalid beobachtet. Geringe Konzentrationen der β -Rezeptorenblocker bewirken in niedriger $[Ca]_e$ eine stärkere Abnahme der Kontraktionsamplitude als in höherer $[Ca]_e$. Diese Abhängigkeit scheint bei verschiedenen Blockerkonzentrationen gleich ausgeprägt zu sein. Positiv inotrope Eigenwirkungen, wie sie häufig von Dichlorisoproterenol, seltener von Nethalid beschrieben wurden, ließen sich nicht beobachten. KOCH-WESER 1964 beschrieb mit Nethalid zwischen 10^{-7} und 10^{-5} M bei einer Reizfrequenz von 12/min. am Katzenherzen eine schwach sympathomime-

tische Eigenwirkung, die bei einer Frequenz von 120/min. nicht mehr zu verzeichnen war. Da bei der von uns verwandten Methode konstant mit 180/min. gereizt wurde, war das Auftreten solcher Effekte kaum zu erwarten. Die beschriebene Calciumabhängigkeit der negativ inotropen Blockerwirkung legt beim Vergleich mit Adrenalin und Noradrenalin die Annahme nahe, daß die β -Adrenolytica den Calciumaustausch beeinflussen. Dafür spricht auch der relativ rasche Wirkungseintritt ähnlich wie bei den beiden untersuchten Katecholaminen. Daß die hemmende Wirkung von Nethalid und MHIP auf positiv inotrope Katecholamineffekte zu einem überwiegenden Teil auf der Herabsetzung des Calciumumsatzes beruht, wofür auch die relativ geringe Kontraktionskraftminderung bei hoher $[Ca]_e$ spricht, sind Ergebnisse der Untersuchungen von RAHN und REUTER 1965. Durch β -Rezeptoren blockierende Substanzen wird die durch Adrenalin hervorgerufene Erhöhung der Membranpermeabilität für Kationen gehemmt.

Im Gegensatz zum anfangs raschen Verlust der Kontraktionskraft nach MHIP und Nethalid mit einer anschließenden Phase nur noch sehr geringer Minderung ist die Wirkung von Chinidin in den untersuchten Konzentrationen von 2×10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml sehr prolongiert und mit gleichmäßigerem Verlust der Kontraktionsamplitude nach einem kurzzeitigen positiv inotropen Effekt verbunden. Signifikant negativ inotrope Wirkungen sind erst nach wenigstens 15 min. zu sehen. HOEFKE und FÖRSTER 1959 fanden mit Chinidin am Katzenvorhof eine negativ inotrope Wirkung, am Rattenherzen bei negativ chronotroper Wirkung aber eine deutliche Zunahme der Kontraktionskraft, wofür allein die verminderte Frequenz als Erklärung angeführt wird. Da bei konstant gereizten Vorhofpräparaten des Meerschweinchens trotzdem positiv inotrope Chinidinwirkungen zu beobachten waren, dürfte diese Erklärung allein nicht ausreichen. - Der beschriebene langsame Kontraktions-

kraftverlust unter Chinidin und seine Unabhängigkeit bei verändertem Calciumgehalt am linken Meerschweinchenherzohr lassen einen von MHIP und Nethalid völlig differenten Wirkungsmechanismus annehmen. WEIDMANN 1955 und JOHNSON 1956 führten an, daß Chinidin direkt am Natrium-Transportmechanismus angreift. Eine Bestätigung, daß die antifibrillatorische Substanz den K^+ -Efflux herabsetzt (VAUGHAN WILLIAMS 1958), glaubte man mit Versuchen erbracht zu haben, bei denen niedriger extracellulärer Kaliumgehalt die Chinidinwirkung am isolierten Kaninchenherzen herabsetzte. Daß Chinidin den passiven Natriuminflux und den Kaliumefflux hemmt, was als Folge einer Senkung der Membranpermeabilität auftritt und bei der Ableitung von Aktionspotentialen mit verminderter Depolarisationsgeschwindigkeit und herabgesetztem Overshoot, erhöhtem Schwellenpotential und einem Sinken des Membranpotentials einhergeht, faßten KLEIN, HOLLAND und TINSLEY 1960 zusammen. GOODFORD und VAUGHAN WILLIAMS 1962 betonten, daß die Wirkung von Chinidin darauf beruht, daß es den intracellulären Kaliumgehalt aufrechterhält. Eine Beeinträchtigung des Calciumtransportes scheint durch Chinidin nicht zu erfolgen. Da der extracelluläre Natriumgehalt bei allen Versuchen konstant war, fand sich nur eine calciumabhängige Änderung der Kontraktionsausgangswerte bei variierter $[Ca]_e$, die sich als Folge des veränderten ionalen Verhältnisses $[Ca^{++}]/[Na^+]^2$ (WILBRANDT und KOLLER 1948, LÜTTGAU und NIEDERGERKE 1957) einstellte, nicht jedoch die Chinidinwirkung beeinflusste.

Bei Kombination der β -Adrenolytica mit Noradrenalin findet sich eine Calciumabhängigkeit des Verlustes der Gesamtkontraktionsamplitude mit Noradrenalin bei Berücksichtigung der Ausgangslage, wie sie auch in den Vorversuchen mit den Blockersubstanzen allein beschrieben wird. Da die β -Rezeptorenblocker den Calciumaus-

tausch hemmen, ist bei niedriger $[Ca]_e$ ein höherer Verlust der Kontraktionsamplitude zu erwarten als bei einer $[Ca]_e$ von 7.2 mM, bei der immer noch ausreichend Calciumionen in die Zelle gelangen würden, so daß die Kontraktionskraft nur geringfügig absinkt. Die Abnahme der positiv inotropen Noradrenalinwirkung (Abnahme der NAW_r und NAW_s), also die hemmende Wirkung auf die β -Rezeptoren, ist dagegen zumindest für MHIP calciumunabhängig. Damit stehen die Ergebnisse in Übereinstimmung zu den Ausführungen von RAHN und REUTER 1965, weil bei einer gegebenen $[Ca]_e$ die Abnahme der durch Noradrenalin gesteigerten Calciumpermeabilität mit konstanter Blockerkonzentration immer gleich groß sein sollte. - MHIP läßt eine gleichmäßige Wirkungsbreite erkennen. Mit Nethalid könnte vor allem bei Betrachtung der Abnahme der NAW_s eine Calciumabhängigkeit interpretiert werden, während für die Abnahme der NAW_r zwischen 0.9 und 7.2 mM Ca keine Hinweise dafür bestehen (Tabelle 3). In Anbetracht der gegenüber MHIP stärker unregelmäßigen Meßergebnisse mit Nethalid ist eine klare, eindeutige Beurteilung der Resultate mit dieser Blockersubstanz nicht möglich.

Chinidin 2×10^{-5} g/ml läßt den durch Noradrenalin hervorgerufenen Zuwachs der Kontraktionsamplitude zwischen 0.9 und 7.2 mM Ca unverändert. Da wie oben angeführt der Wirkungsmechanismus von Chinidin (Stabilisierung der Zellmembran, Verminderung des Natriumfluxes und des Kaliumeffluxes) gegenüber dem von Noradrenalin (Förderung des Calciumumsatzes) grundsätzlich verschieden ist, war eine Beeinflussung auch nicht zu erwarten. Die Permeabilitätsänderungen durch Chinidin für Natrium und Kalium betreffen also nicht gleichzeitig die für Calcium.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Isometrische Kontraktionen von elektrisch konstant mit Rechteckimpulsen gereizten (180/min, 1 msec) linken Meerschweinchen-Herzohren wurden bei verschiedenen Calciumkonzentrationen ($[Ca]_e$) in der Tyrodelösung zwischen 0.45 und 7.2 mM untersucht. Die Temperatur der mit Carbogen durchperlten Organbäder betrug 35° C.

Adrenalin 1×10^{-7} g/ml führte zu einer reinen Linksverschiebung der Kontraktionskurve bei variiertem $[Ca]_e$, während mit Adrenalin und Noradrenalin 1×10^{-6} g/ml in höherem Calciumgehalt ein relativ geringerer Kontraktionszuwachs zu beobachten war. Niedrige $[Ca]_e$ verstärkte die negativ inotrope Wirkung von Nethalid und MHIP.

Chinidin zeigte keine Calciumabhängigkeit seiner Wirkung auf die Kontraktionskraft. In Kombination mit Noradrenalin vermochte Chinidin die Kontraktionsamplitude zwischen 0.9 und 7.2 mM Ca nicht zu vermindern.

Die β -Rezeptoren blockierende Wirkung von MHIP und möglicherweise auch von Nethalid war unabhängig von der äußeren Calciumkonzentration, während der Verlust der Kontraktionsamplitude mit Noradrenalin durch MHIP und Nethalid eine deutliche Calciumabhängigkeit erkennen ließ.

Es wurde der Wirkungsmechanismus der einzelnen Substanzen an Hand von Ergebnissen verschiedener Autoren diskutiert.

Expt	S_B	t_1	S_B/t_1	F	F_2	M	S_M/t_2	F	F_2	S_R	S_R/t_3	S_R/t_3	S_G	t_4
Nethalid														
0.45 mM	0.2372	4	0.0593	60.510	0.001	0.0774	6	0.0129	13.16	0.001	0.0237	24	0.0010	0.3383 34
0.9 mM	0.5948	4	0.1487	64.652	0.001	0.0577	5	0.0115	5.00	0.005	0.0476	20	0.0023	0.7001 29
1.8 mM	1.2738	4	0.3184	90.971	0.001	0.2220	7	0.0317	9.06	0.001	0.0981	28	0.0035	1.5939 39
3.6 mM	0.8828	4	0.2207	61.305	0.001	0.7843	5	0.1569	43.58	0.001	0.0727	20	0.0036	1.7398 29
7.2 mM	0.0658	4	0.0164	6.165	0.005	1.3265	6	0.2211	83.12	0.001	0.0639	24	0.0026	1.4562 34
MHIP														
0.45 mM	0.1107	3	0.0369	23.062	0.001	0.3354	4	0.0838	52.37	0.001	0.0190	12	0.0016	0.4651 19
0.9 mM	0.1926	3	0.0642	5.583	0.002	0.9726	6	0.1621	14.09	0.001	0.0691	18	0.0115	1.2343 27
1.8 mM	0.2852	3	0.0984	36.444	0.001	0.5042	5	0.1008	37.33	0.001	0.0403	15	0.0027	0.8297 23
3.6 mM	0.0877	3	0.0292	18.718	0.001	2.6574	6	0.8858	567.82	0.001	0.0281	18	0.0015	2.7732 27
7.2 mM	0.0152	3	0.0051	4.250	0.025	4.2342	7	0.6049	504.08	0.001	0.0251	21	0.0012	4.2745 31
Chin. 2×10^{-5}														
0.45 mM	0.0589	4	0.0147	5.472	0.01	0.3848	5	0.0769	28.60	0.001	0.0538	20	0.0027	0.4975 29
0.9 mM	0.0330	4	0.0082	15.865	0.001	0.4337	5	0.0867	166.81	0.001	0.0105	20	0.0005	0.4772 29
1.8 mM	0.2241	4	0.0560	26.660	0.001	5.3861	10	0.5386	256.47	0.001	0.0841	40	0.0021	5.6943 54
3.6 mM	0.0723	4	0.0181	23.816	0.001	1.4595	7	0.2085	274.34	0.001	0.0213	28	0.0007	1.5531 39
7.2 mM	0.0486	4	0.0121	12.656	0.001	1.1169	6	0.1861	193.90	0.001	0.0231	24	0.0009	1.1886 34
Chin. 5×10^{-5}														
0.45 mM	0.2029	4	0.0506	13.675	0.001	0.2800	5	0.0560	15.13	0.001	0.0745	20	0.0037	0.5574 29
0.9 mM	0.1854	4	0.0463	20.130	0.001	1.5995	6	0.2666	115.91	0.001	0.0563	24	0.0023	1.8412 34
1.8 mM	0.1238	4	0.0309	11.036	0.001	1.7022	4	0.4255	151.96	0.001	0.0457	16	0.0028	1.8717 24
3.6 mM	0.0510	4	0.0127	3.097	0.05	4.6010	7	0.6573	160.37	0.001	0.1160	28	0.0041	4.7680 39
7.2 mM	0.1345	4	0.0336	5.695	0.001	6.2739	9	0.6971	118.15	0.001	0.2137	36	0.0059	6.6221 49

Ergebnisse der doppelten Varianzanalyse: S_B = Summe der Abweichungsquadrate der einzelnen Behandlungen der Vorhofräparate, d.h. der Wirkungen verschiedener untersuchter Substanzkonzentrationen (Nethalid und MHIP) bzw. der Ergebnisse bei verschieden langer Versuchsdauer (Chinidin 2×10^{-5}

handlungen. S_M = Summe der Abweichungsquadrate der einzelnen Präparate von linken Meerschweinchenherzohren; f_2 = Freiheitsgrade der Präparateanzahl. S_R = Summe der Abweichungsquadrate der Restvarianz und f_3 Freiheitsgrade (f_1, f_2). S_G = Summe der Abweichungsquadrate der Gesamtvarianz; $f_4 = (f_1 + f_2 + f_3 + f_4)$

L I T E R A T U R

AHLQUIST, R.P.:

A study of the adrenotropic receptors.

Amer.J.Physiol. 153, 586-600 (1948)

AHLQUIST, R.P. and B. LEVY:

Adrenergic receptive mechanism of canine ileum.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 127, 146-149 (1959)

ANDERSSON-CEDERGREN, E. and U. MUSCATELLO:

Some morphological and biochemical aspects of the sarco-tubular system in frog skeletal muscle cell.

Proc.First Intern.Pharmacol.Meeting 5, 71-75 (1963)

ANTONI, A., G. ENGSTFELD und A. FLECKENSTEIN:

Inotrope Effekte von ATP und Adrenalin am hypodynamen Froschmyocard nach elektro-mechanischer Entkopplung durch Ca-Entzug.

Pflügers Arch.Physiol. 272, 91-106 (1960)

BELFORD, J. and M.R. FEINLEIB:

The increase in glucose-6-phosphate content of the heart after the administration of inotropic catecholamines, calcium and aminophylline.

Biochem.Pharmacol. 11, 987-994 (1962)

BENDALL, J.R.:

Further observations on a factor (the "Marsh" factor) effecting relaxation of ATP-shortened muscle-fibre models, and the effect of Ca and Mg ions upon it.

J.Physiol. (London) 121, 232-254 (1953)

BENTHE, H.F.:

Beitrag zur Beurteilung der antifibrillären Eigenschaft des Chinidins und ähnlich wirksamer Substanzen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 229, 82-91 (1956)

BERNE, R.M.:

Intracellular localization of the skeletal-muscle relaxing factor.

Biochem.J., London 83, 364-368 (1962)

BLACK, J.W. and J.S. STEPHENSON:

Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide).

Lancet, London 2, 1 311-314 (1962)

BLINKS, J.R.:

The nature of the antagonism by methoxamine of the chronotropic and inotropic effects of catecholamines.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 248, 73-84 (1964)

BRECHT, K., K. BARBEY, W. KUTSCHA und P. PAUSCHINGER:

Tetanus und Kontraktur bei der Verkürzung quergestreifter schneller und langsamer Muskeln in isotonischer KCl-Lösung und ihre Abhängigkeit von der Calciumkonzentration.

Pflügers Arch.Physiol. 273, 130-144 (1961)

BRECHT, K. und P. PAUSCHINGER:

Die Beeinflussung der Tiegelschen Kontraktur durch Änderung der extracellulären Calciumkonzentration.

Experientia, Basel 17, 141-144 (1961)

BRECHT, K. und P. PAUSCHINGER:

Über die Beeinflussung der elektro-mechanischen Kopplung durch Ca-Ionen.

Pflügers Arch.Physiol. 275, 376-380 (1962)

BRIGGS, A.H. and W.C. HOLLAND:

Effects of epinephrine and Ca on contractile strength and Ca⁴⁵ exchange in rabbit atria.

Amer.J.Physiol. 199, 609-612 (1960)

DANIELLI, J.F.:

The relation between surface pH, ion concentrations and interfacial tension.

Proc.Roy.Soc., London 122, 155-174 (1937)

DOUTHEIL, U., S.S. SCHMIDT und K. KRAMER:

Beta-Rezeptoren blockierende und unspezifische Wirkungen des Nethalide am Herzlungen-Präparat des Hundes.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 249, 237-250 (1964)

DOUTHEIL, U., H.G. TEN BRUGGENCATE und K. KRAMER:

Wirkung von Katecholaminen auf die Coronardurchblutung, Herzfrequenz und O₂-Verbrauch nach Blockierung der β -Rezeptoren durch Nethalide.

Pflügers Arch.Physiol. 279, R 12-13 (1964)

DUDEL, J. und W. TRAUTWEIN:

Die Wirkung von Adrenalin auf das Ruhepotential von Myocardfasern des Vorhofs.

Experientia, Basel 12, 396-398 (1955)

EBASHI, S.:

Calcium binding and relaxation in the actomyosin system.

Biochem.J., London 48, 150-151 (1960)

EBASHI, S.:

Calcium binding activity of vesicular relaxing factor.

Biochem.J., London 50, 236-244 (1961)

EBASHI, S.:

The role of "relaxing factor" in contraction-relaxation cycle of muscle.

Progress.of Theoret.Phys.Suppl. 17, 35-40 (1961)

EBASHI, S., F. OOSAWA, T. SEKINE and Y. TONOMURA:

Molecular biology of muscular contraction.

Igaku Shoin Ltd., Tokyo and Osaka 1965

EBASHI, S. and F. LIPMANN:

Adenosine triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle.

J.Cell Biol. 14, 389-400 (1962)

EDMAN, K.A.P. and D.W. GRIEVE:

A calcium dependent link beyond the electrical excitation of the membrane in muscular contraction.

Experientia, Basel 19, 40-41 (1963)

ELLIS, S.:

The metabolic effects of epinephrine and related amines.

Pharmacol.Rev., Baltimore 8, 485-562 (1956)

ELLIS, S.:

Relation of biochemical effects of epinephrine to its muscular effects.

Pharmacol.Rev., Baltimore 11, 469-479 (1959)

ENGSTFELD, G., H. ANTONI und A. FLECKENSTEIN:

Die Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+ -gelähmten Frosch- und Säugetiermyocards durch Adrenalin.

Pflügers Arch.Physiol. 273, 145-163 (1961)

FAWAZ, G. and B. TUTUNJI:

The effects of adrenaline and noradrenaline on the metabolism and performance of the isolated dog heart.

Brit.J.Pharmacol. 15, 389-395 (1960)

FLECKENSTEIN, A., W. SCHWOERER und J. JANKE:

Parallele Beeinflussung der mechanischen Spannungsentwicklung und der Spaltung von energiereichem Phosphat bei der Kaliumkontraktur des Froschrectus in Lösungen mit variiertem K^+ - und Ca^{++} - Gehalt.

Pflügers Arch.Physiol. 273, 483-498 (1961)

FÖRSTER, W. und W. HOEFKE:

Vergleich der Wirkungen von Spartein, Chinidin und Nicotin am isolierten Froschmuskel von Ratte und Katze.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 239, 383-392 (1960)

FURCHGOTT, R.F.:

The receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors).

Pharmacol.Rev., Baltimore 11, 429-441 (1959)

GARB, S.:

The effects of potassium, ammonium, calcium, strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 101, 117-126 (1951)

GILBERT, D.L. and W.O. FENN:

Calcium equilibrium in muscle.

J.Gen.Physiol. 40, 393-408 (1957)

GOODFORD, P.J. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS:

Intracellular Na and K concentration of rabbit atria, in relation to the action of quinidine.

J.Physiol. (Lond.) 160, 483-493 (1962)

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHGOTT:

The effects of external calcium concentration on the distribution and exchange of calcium in resting and beating guinea-pig auricles.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 143, 107-119 (1964)

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHGOTT:

The effects of frequency of stimulation and calcium concentration on Ca^{45} exchange and contractility on the isolated guinea-pig auricle.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 143, 120-130 (1964)

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHGOTT:

The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 145, 162-172 (1964)

HARDMAN, H.F., J.J. BARBORIAK and W.D. MEESTER:

Comparison of dichloroisoproterenol (DCI), nethalide (NET) and N-isopropyl-methoxamine (IPM) as blocking against the positive inotropic action of epinephrine. Fed.Proc. 22, 447 (1963)

HARRISON, D.C. and C.A. CHIDSEY:

The effects of cardioaccelerator nerve stimulation and β -receptor blockade on the cardiac metabolism of nor-epinephrine.

Fed.Proc. 22, 448 (1963)

HASSELBACH, W.:

ATP-Spaltung und aktiver Ionentransport.
Arzneim.-Forsch. 12, 877-881 (1962)

HASSELBACH, W.:

Muskelfysiologie. Die Kopplung chemischer und mechanischer Reaktionen während Kontraktion und Erschlaffung des Muskels.
Fortschr.Zool. 15, 1-91 (1962)

HASSELBACH, W.:

Mechanismus der Muskelkontraktion und ihre intracelluläre Steuerung.
Naturwissenschaften 50, 249-256 (1963)

HASSELBACH, W. und M. MAKINOSE:

Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.
Biochem.Zschr. 333, 518-528 (1961)

HASSELBACH, W. und M. MAKINOSE:

Über den Mechanismus des Calciumtransportes durch die Membranen des sarkoplasmatischen Retikulums.
Biochem.Zschr. 339, 94-111 (1963)

HILL, A.V.:

On the time required for diffusion and its relation to processes in muscle.
Proc.Roy.Soc., London B 135, 446 (1948)

HILL, A.V.:

The abrupt transition from rest to activity in muscle.
Proc.Roy.Soc., London B 136, 399 (1949)

HOEFKE, W. und W. FÖRSTER:

Über die Wirkung von Chinidin auf den isolierten Herzvorhof der Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 236, 261-262 (1959)

HODGKIN, A.L. and P. HOROWICZ:

The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibres.

J.Physiol. (Lond.) 148, 127-160 (1959)

HODITZ, H. und H. LÜLLMANN:

Die Calcium-Umsatzgeschwindigkeit ruhender und kontrahierender Vorhofmuskulatur in vitro.

Pflügers Arch.Physiol. 280, 22-29 (1964)

HOLLAND, W.C.:

A possible mechanism of action of quinidine.

Amer.J.Physiol. 190, 492-494 (1957)

HOLLAND, W.C. and R.L. KLEIN:

Effects of temperature, Na and K concentration and quinidine on transmembrane flux of K^{42} and incidence of atrial fibrillation.

Circulation Res. 6, 516-521 (1958)

HUKOVICZ, S. und E. MUSCHOLL:

Die Noradrenalin-Abgabe aus dem isolierten Kaninchenherzen bei sympathischer Nervenreizung und ihre pharmakologische Beeinflussung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exper.Path. 244, 81-96 (1962)

HUXLEY, A.F.:

Local activation and tubular structures of crab muscle.

Intern.biophysics meeting, Paris 22-27 June 1964

HUXLEY, A.F. and R.E. TAYLOR:

Local activation of striated muscle fibres.

J.Physiol. (Lond.) 144, 426 (1958)

ISHIKO, S. and M. SATO:

The effects of calcium ions on electrical properties of striated muscle fibres.

Jap.J.Physiol. 7, 51-63 (1957)

JOHNSON, E.A.:

The effects of quinidine, procaine amide and pyrilamine on the membrane resting and action potential of guinea-pig ventricular muscle fibers.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 117, 237-244 (1956)

KAKO, K., H.P. KRAYENBÜHL, E. LÜTHY and R. HEGGLIN:

Cardiovascular effects of catecholamines in dogs before and after beta-adrenergic blockade.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 246, 297-308 (1964)

KALB, O.:

Über die Veränderung der Herzwirkung von Theophyllin, Adrenalin und Strophantin durch Stoffwechselhemmstoffe. Inaugural-Dissertation der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Mainz 1959

KAYE, L. and W.F.H.M. MOMMAERTS:

The role of calcium ions in the acceleration of resting muscle glycolysis by extracellular potassium.

J.Gen.Physiol. 44, 405-413 (1960)

KLAUS, W. und G. KUSCHINSKY:

Über die Wirkung von Digitoxigenin auf den cellulären Ca-Umsatz im Herzmuskelgewebe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 244, 237-253 (1962)

KLAUS, W. und H. LÜLLMANN:

Calcium als intracelluläre Überträgersubstanz und die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische Wirkungen.

Klin.Wschr. 42, 253-259 (1964)

KLEIN, R.L., W.C. HOLLAND and B. TINSLEY:

Quinidine and unidirectional cation fluxes in atria.

Circulation Res. 8, 246-252 (1960)

KOCH-WESER, J.:

Direct and beta adrenergic blocking actions of nethalide on isolated heart muscle.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 146, 318-326 (1964)

KRASNEY, J.A., F.T. PAUDLER, D.C. SMITH, L.D. DAVIS and W.B. YOUMANS:

Mechanism of cardioaccelerator action of angiotensin.

Amer.J.Physiol. 209, 539-544 (1965)

KUKOVETZ, W.R., H. HAUGAARD, M.E. HESS und J. SHANFELD:

Zur Frage der Beziehung zwischen Kontraktion und Phosphorylase-Aktivität des Rattenherzens.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 238, 119-121 (1960)

KUKOVETZ, W.R., M.E. HESS, J. SHANFELD and N. HAUGAARD:

The action of sympathomimetic amines in isometric contraction and phosphorylase activity of the isolated rat heart.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 127, 122-127 (1959)

KUKOVETZ, W.R. und G. PÖCH:

Zur Frage der Trennbarkeit adrenerger Wirkungen auf die Kontraktilität und Phosphorylaseaktivität des Herzmuskels durch beta-Adrenolytica.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 251, 127-128 (1965)

KUSCHINSKY, G. und K.H. RAHN:

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chinidinartigen und beta-adrenolytischen Wirkungen von 1-(3-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan (Kö 592).

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 252, 50-62 (1965)

KUSCHINSKY, G. und H. REUTER:

Über den Wirkungsmechanismus von Ajmalin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 242, 17-23 (1961)

LANGER, G.A. and A.J. BRADY:

Calcium flux in the mammilian ventricular myocardium.

J.Gen.Physiol. 46, 703-719 (1963)

LEE, K.S. and D.H. YU:

Effects of epinephrine on metabolism and contraction of cat papillary muscle.

Amer.J.Physiol. 206, 525-530 (1964)

LEVY, B. and R.P. AHLQUIST:

Blockade of the beta-adrenergic receptors.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 130, 334-339 (1960)

LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit und die Noradrenalinaufnahme in das isolierte Herz.

Maunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 247, 469-492 (1964)

LISSAK, K.:

The effect of calcium on the output of sympathin in the frogs heart.

Amer.J.Physiol. 123, 256-259 (1938)

LORAND, L., H. SCHUEL, R.A. DEMOVSKY and J. MEISLER:

Distribution and some properties of muscle relaxing particles.

In: Molecular biology of muscular contraction. EBASHI, S. et al.; Igaku Shoin Ltd., Tokyo and Osaka 1965

LUCCHESI, B.R.:

The action of nethalide upon experimentally induced cardiac arrhythmias.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 145, 286-291 (1964)

LÜTTGAU, H.C.:

The action of calcium ions on potassium contractures of single muscle fibres.

J.Physiol. (Lond.) 168, 679-697 (1963)

LÜTTGAU, H.C. and R. NIEDERGERKE:

The antagonism between Ca and Na ions on the frogs heart.

J.Physiol. (Lond.) 143, 486-505 (1958)

MOMMAERTS, W.F.H.M., K. UCHIDA and K. SERAYDARIAN:

Cyclic adenosins-3,5-phosphate as a regulator of the contractility of actomyosin.

Fed.Proc. 22, 351 (1963)

MAKINOSE, M. und W. HASSELBACH:

Die Regulation der freien Calcium-Konzentration in den Muskelfasern durch die Erschlaffungsvesikel.

Pflügers Arch.Physiol. 278, 9-10 (1963)

MORALES-AGUILERA, A. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS:

The effects on cardiac muscle of β -receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics.

Brit.J.Pharmacol. 24, 332-338 (1965)

MORAN, N.C. and M.E. PERKINS:

Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol.

J.Pharmacol.Exper.Therap. 124, 223-237 (1958)

NAGAI, T., M. MAKINOSE und W. HASSELBACH:

Der physiologische Erschlaffungsfaktor und die Muskelgrana.

Biochim.biophysica Acta, Amsterdam 43, 223-238 (1960)

NAGAI, T., H. TAKAHASHI and M. TAKANJI:

On the accumulation of divalent cations by skeletal muscle mikrosomes.

In: Molecular biology of muscular contraction. EBASHI, S. et al.; Igaku Shoin Ltd., Tokyo and Osaka 1965

NIEDERGERKE, R.:

The rate of action of calcium ions on the contraction of the heart.

J.Physiol. (Lond.) 138, 506-515 (1957)

NIEDERGERKE, R.:

Calcium and the activation of contraction.

Experientia, Basel 15, 128-130 (1959)

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in beating ventricles of the frogs heart.

J.Physiol. (Lond.) 167, 551-580 (1963)

NIEDERGERKE, R. and H.C. LÜTTGAU:

Calcium and the contraction of the heart. I. Antagonism between calcium and sodium ions.

Nature, London 179, 1066-1067 (1957)

OTSUKA, M.:

Die Wirkung von Adrenalin auf Purkinje-Fasern von Säugetierherzen.

Pflügers Arch.Physiol. 266, 512-517 (1958)

PIERPAOLI, W., G. PACE und R. GRISLER:

Wirkung des Chinidins auf die oxydative Phosphorylierung und auf den K-Gehalt in den Mitochondrien des Herzmuskels.

Experientia, Basel 21, 410-411 (1965)

PORTZEHL, H., P.C. CALDWELL und J.C. RÜEGG:

Die Einschaltung und die Ausschaltung der Kontraktion durch den Calcium-Ionen-Spiegel im Inneren der lebenden Muskelfaser.

Pflügers Arch.Physiol. 278, 9 (1963)

PORTZEHL, H., P.C. CALDWELL and J.C. RÜEGG:

The dependence of contraction and relaxation of muscle fibres from the Crab *Maia Squinado* on the internal concentration of free calcium ions.

Biochim.biophysica Acta, Amsterdam 79, 581-591 (1964)

PORTZEHL, H., P. ZAORALEK und A. GRIEDER:

Der Calcium-Spiegel in lebenden und isolierten Muskelfibrillen von *Maia Squinado* und seine Regulierung durch die sarkoplasmatischen Vesikel.

Pflügers Arch.Physiol. 286, 44-56 (1965)

POWELL, C.E. and I.H. SLATER:

Blocking and inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 122, 480-488 (1958)

RAHN, K.H.:

Ein Vergleich der β -adrenolytischen und der chinidinartigen Wirkung von 1-(3-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 251, 128-129 (1965)

RAHN, K.H. und H. REUTER:

Die Wirkung von β -Rezeptoren blockierenden Substanzen auf die durch Adrenalin gesteigerte ^{42}K -Abgabe des Meerschweinchenvorhofs.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. im Druck

RAHN, K.H. und H. REUTER:

Über den Zusammenhang der Wirkungen von Adrenalin, einem β -Adrenolyticum und Chinidin auf Kontraktionskraft und Calciumumsatz des Meerschweinchenvorhofs. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. im Druck

REICHEL, H.:

Muskelphysiologie. Lehrbuch der Physiologie. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

REITER, M.:

Über die verschiedene Temperaturabhängigkeit der Wirkung erhöhter Ca^{++} - und verringerter Na^{+} -Konzentration auf die Kontraktionskraft des Rattenherzens. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 241, 171-172 (1961)

REITER, M. und H.G. SCHÖBER:

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung auf den Meerschweinchen-Papillarmuskel bei Variation der äußeren Calcium- und Natrium-Konzentration. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 250, 9-20 (1965)

REUTER, H.:

Über den Einfluß von Pharmaka auf die Kopplung von Erregung und Kontraktion im Herzen. Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät Mainz 1965

REUTER, H.:

Über die Abhängigkeit der Adrenalinwirkung auf Schrittmacherpotential, Aktionspotential und Membranwiderstand der Purkinje-Faser von der äußeren Calciumkonzentration. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 251, 152 (1965)

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 251, 401-412 (1965)

RINGER, S.:

A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.

J. Physiol. (Lond.) 4, 29 (1883)

SCHAECHTELIN, G.:

Der Einfluß von Calcium und Natrium auf die Kontraktur des M. rectus abdominis.

Pflügers Arch.Physiol. 273, 164-181 (1961)

SCHÖBER, H.G. und M. REITER:

Die Bedeutung der äußeren Ca- und Na-Konzentration für die inotropen Wirkungen des Adrenalins und der herzwirksamen Glykoside.

Maunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 245, 64 (1963)

SCHÜMANN, H.J. und A. PHILIPPU:

Zum Mechanismus der durch Calcium und Magnesium verursachten Freisetzung der Nebennierenmarkhormone.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 244, 466-476 (1963)

SEKIYA, A. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS:

Central and peripheral actions of pronethalol.

Brit.J.Pharmacol. 24, 307-318 (1965)

SHANES, A.M.

Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells.

Pharmacol.Rev., Baltimore 10, 59-164 (1958)

SOMANI, P. and B.K.B. BLUM:

The antiarrhythmic actions of beta adrenergic blocking agents.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 147, 194-204 (1965)

SUTHERLAND, E.W. and T.W. RALL:

The relation of adenosine-3,5-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.

Pharmacol.Rev., Baltimore 12, 265-299 (1960)

SZEKERES, L. and E.M. VAUGHAN WILLIAMS:

Antifibrillatory action.

J.Physiol. (Lond.) 160, 470-482 (1962)

TRAUTWEIN, W. und R.F. SCHMIDT:

Zur Membranwirkung des Adrenalins an der Herzmuskelfaser.

Pflügers Arch.Physiol. 271, 715-726 (1960)

VAUGHAN WILLIAMS, E.M.:

The mode of action of quinidine on isolated rabbit atria interpreted from intracellular potential records. Brit.J.Pharmacol. 13, 276-287 (1958)

VOTH, D. und W. KLAUS:

ATPase-Aktivität und Ca-Bindung von Skelet- und Herzmuskelgrana.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 251, 148-149 (1965)

WAUGH, W.H.:

Role of calcium in contractile excitation of vascular smooth muscle by epinephrine.

Circulation Res. 11, 927-940 (1962)

WEBER, A., R. HERZ and J. REISS:

On the mechanism of the relaxing effect of fragmented sarcoplasmic reticulum.

J.Gen.Physiol. 46, 679-702 (1963)

WEIDMANN, S.:

Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibres.

J.Physiol. (Lond.) 129, 568-582 (1955)

WEIDMANN, S.:

Effect of increasing the calcium concentration during a single heart beat.

Experientia, Basel 15, 128 (1959)

WEST, T.C. and D.W. AMORY:

Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 130, 183-193 (1960)

WILBRANDT, W. und H. KOLLER:

Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichtes zwischen Zellmembran und Umgebung.

Helv.Physiol.Acta 6, 208-221 (1948)

WILLIAMS, B.J. and S.E. MAYER:

Interaction between norepinephrine and dichloroisoproterenol during adrenergic blockade of the isolated perfused rat heart.

J.Pharmacol.Exper.Therap., Baltimore 145, 307-314 (1964)

WILLIAMSON, J.:

Metabolic effects of epinephrine in the isolated perfused rat heart. I. Dissociation of the glycogenolytic from the metabolic stimulatory effect.

J.Biol.Chem. 239, 2721-2729 (1964)

WINEGRAD, S. and A.N. SHANES:

Calcium flux and contractility in guinea-pig atria.

J.Gen.Physiol. 45, 371-394 (1962)

LEBENS LAUF

Am 3. Dezember 1937 wurde ich als ältester Sohn des Prokuristen Balduin Jork und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schober, geboren. Nach dem Volksschulbesuch von 1944 bis 1952 wurde ich an der Pestalozzi-Oberschule in Dresden von 1952 bis 1956 unterrichtet, wo ich auch meine Reifeprüfung ablegte. Nach anfänglicher Ablehnung zum Medizinstudium verdankte ich es meinem Vater, das Studium der Humanmedizin im Herbst 1956 an der Humboldt-Universität in Berlin beginnen zu können. Als ich auf Grund meiner weltanschaulichen Einstellung im Frühjahr 1958 exmatrikuliert werden sollte, siedelte ich in die Bundesrepublik über und setzte mein Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort, wo ich im Jahre 1959 das Physikum und 1962 mein medizinisches Staatsexamen ablegte. Praktisch medizinische Erfahrungen konnte ich in Idar-Oberstein sammeln. Dort war ich am Städtischen Krankenhaus von 1963 bis 1964 auf der chirurgischen und internistischen Abteilung tätig. Nachdem ich im Jahre 1965 die restlichen Bedingungen zur Approbation an der Universitäts-Frauenklinik in Mainz erfüllt hatte, erhielt ich am 30. Juni 1965 die Bestallung als Arzt. Seither arbeite ich am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

Klaus Jork

